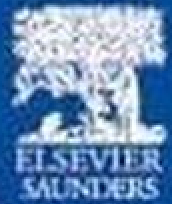
Robbins y Cotran

ATLAS DE ANATOMÍA PATOLÓGICA



E. C. KLATT



Es una publicación



Edición en español de la 1.ª edición de la obra original en inglés
Robbins and Cotran. Atlas of Pathology

An Elsevier Imprint

Traducción y revisión científica
Aurelio Ariza Fernández
Jefe del Servicio de Anatomía Patológica,
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona)
Catedrático de Anatomía Patológica,
Universitat Autònoma de Barcelona

Infanta Mercedes, 90, 7.ª planta - 28020 Madrid, España

ISBN edición original: 978-1-4160-0274-1
ISBN edición española: 978-84-8086-275-2

Depósito Legal: B-29.574-2007
Composición y compaginación: puntgroc comunicació
Impreso en España por Grafos



A los que se esfuerzan por mejorar la salud de todos

Colaboradores



Arthur J. Belanger, MHS
Autopsy Service Manager
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Ofer Ben-Itzhak, MD
Associate Professor
Faculty of Medicine
Technion-Israel Institute of Technology
Haifa, Israel

Professor David Y. Cohen
Director of Pathology
Herzliyah Medical Center
Herzliyah-on-Sea, Israel

Richard M. Conran, MD, PhD, JD
Professor of Pathology
Uniformed Services University of the Health Sciences
Bethesda, Maryland

Todd Cameron Grey, MD
Chief Medical Examiner, State of Utah
Associate Clinical Professor of Pathology
University of Utah
Salt Lake City, Utah

Ilan Hammel
Professor of Pathology; Head, Graduate School; Chairman, Department of Pathology
Tel Aviv University
Tel Aviv, Israel

M. Elizabeth H. Hammond, MD
Professor of Pathology and Adjunct Professor of Internal Medicine
University of Utah School of Medicine
Salt Lake City, Utah

Sate Hamza, MD
Assistant Professor
University of Manitoba
Winnipeg, Manitoba, Canada

Walter H. Henricks, MD
Staff Pathologist and Director of Laboratory Information Services
The Cleveland Clinic Foundation
Cleveland, Ohio

Lauren C. Hughey, MD
Assistant Professor of Dermatology
University of Alabama at Birmingham
Birmingham, Alabama

Carl R. Kjeldsberg, MD
Professor of Pathology
University of Utah Health Sciences
Chief Executive Officer
ARUP Laboratories
Salt Lake City, Utah

Morton H. Levitt, MD, MHA
Associate Professor
Department of Biomedical Sciences
Florida State University
Tallahassee, Florida

Nick Mamalis, MD
Professor of Ophthalmology
John A. Moran Eye Center
University of Utah
Salt Lake City, Utah

Dr. John Nicholls
Associate Professor
Department of Pathology
The University of Hong Kong
Pok Fu Lam
Hong Kong, SAR

Sherrie L. Perkins, MD, PhD
Professor of Pathology
University of Utah Health Sciences and ARUP Laboratories
Salt Lake City, Utah

Mary Ann Sens, MD, PhD
Professor and Chair of Pathology
University of North Dakota School of Medicine and Health Sciences
Grand Forks, North Dakota

Hiroyuki Takahashi, MD, PhD
Assistant Professor
Department of Pathology
The Jikei University School of Medicine
Tokyo Japan

Amy Theos, MD
Assistant Professor of Dermatology
University of Alabama Medical Center
Birmingham, Alabama

Prefacio



Ésta es la primera edición de un atlas concebido para acompañar la serie de libros de texto Robbins. Está organizado en capítulos que siguen fielmente la segunda parte *(Enfermedades de sistemas orgánicos)* de la 7.ª edición del Robbins «grande» *(Patología Estructural y Funcional)*. Está diseñado para complementar los libros de texto *Patología Estructural y Funcional* y *Patología Humana**, proporcionando aún más imágenes de procesos patológicos. La mayoría de los estudiantes aprenden «visualmente» y obtienen un gran provecho de los materiales visuales de estudio. Las imágenes macroscópicas, microscópicas y radiológicas de este atlas están concebidas para reforzarse entre sí y complementar aquellas que aparecen en otras obras de la serie Robbins. Además, se proporcionan ejemplos de órganos y tejidos normales para repaso y orientación.

Cada figura se acompaña de un breve pie que proporciona los puntos clave ilustrados por la figura. Se aconseja al alumno que, para completar su estudio, recurra a los textos Robbins.



Los títulos y descripciones de las figuras guiarán el proceso de descubrimiento del estudiante. Pese a ser concisos, los epígrafes proporcionan en conjunto un volumen considerable de lectura. Muchas descripciones incluyen correlaciones entre la historia clínica, la exploración física y los datos de laboratorio. El autor del atlas se ha propuesto un enfoque integrado de la educación médica, combinando elementos de ciencias básicas, clínicas y comportamentales en un material docente que incentiva el conocimiento para beneficio de los pacientes.

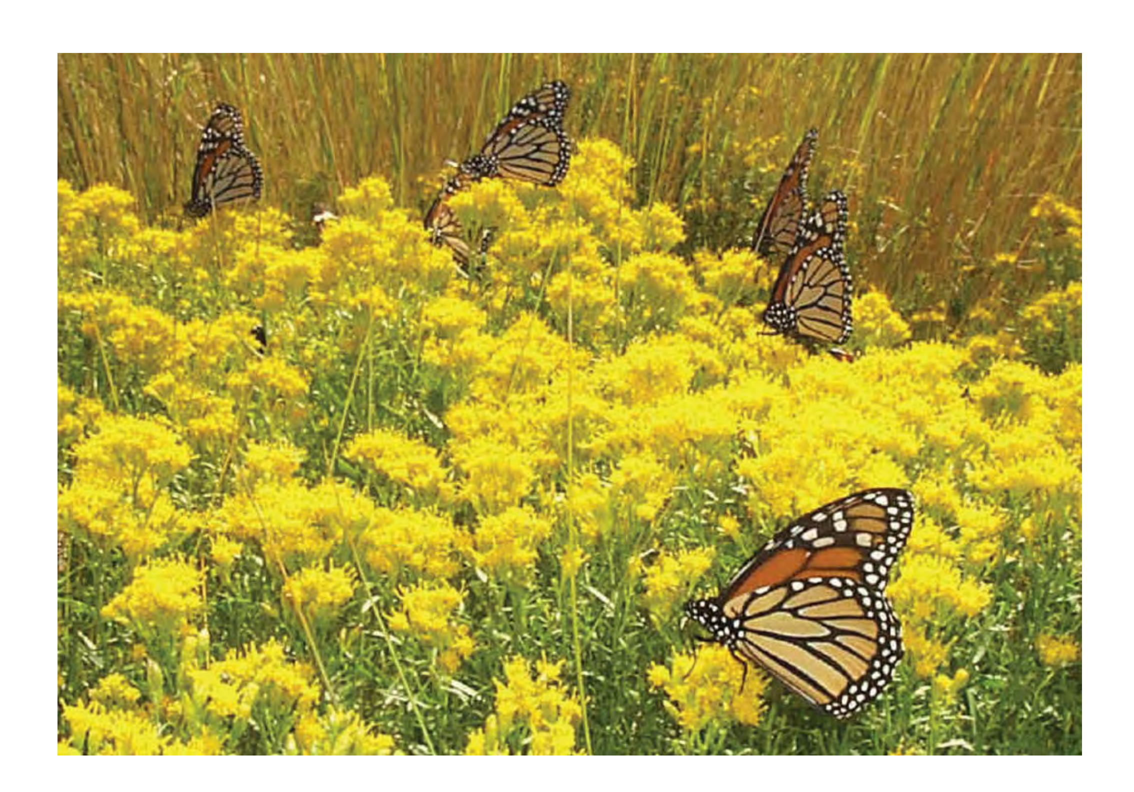
* Ediciones en español: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 7.ª ed. Madrid: Elsevier, 2005; Kumar V, Cotran R, Robbins S. Patología humana, 7.ª ed. Madrid: Elsevier, 2004.

Agradecimientos



El autor está en deuda con las vigorosas figuras que han contribuido de forma fundamental al desarrollo de la serie de libros de texto Robbins, comenzando con el autor «fundador», el Dr. Stanley Robbins, continuando con el Dr. Ramzi Cotran y prosiguiendo con el Dr. Vinay Kumar. Estos autores principales han fijado los niveles de excelencia que caracterizan a esta serie. Además, numerosos autores han contribuido y siguen contribuyendo a que la serie Robbins sea un valioso instrumento de educación médica. Al igual que ninguna mariposa monarca completa la migración, los educadores médicos cimientan su labor en el trabajo desarrollado por sus colegas a lo largo de muchas generaciones.

Merece un especial agradecimiento el personal de la editorial Elsevier, incluyendo las editoras Ellen Sklar y Rebecca Gruliow. Por supuesto, este trabajo no hubiese sido posible sin el apoyo y la visión de William Schmitt, director editorial de libros de texto de medicina.



CAPÍTULO 1



Vasos sanguíneos

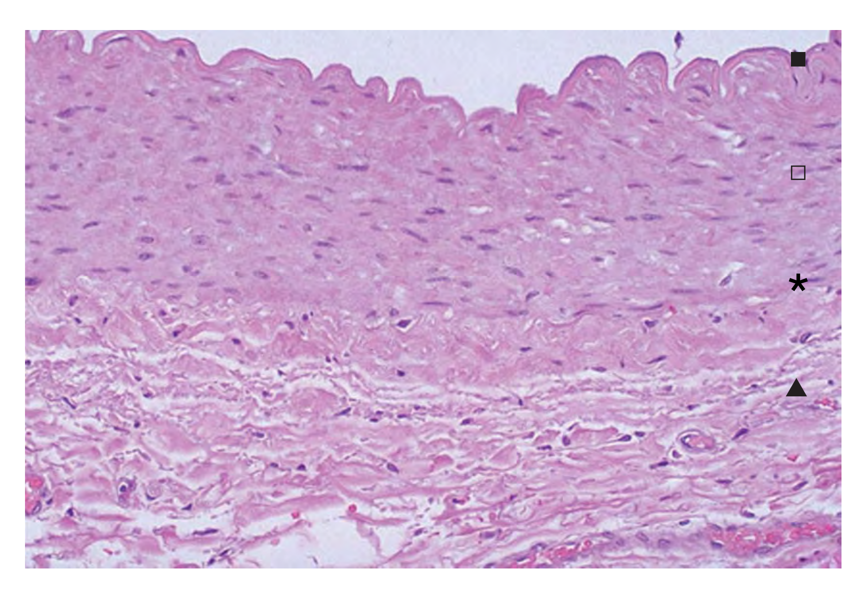


FIGURA 1-1 Arteria normal, vista microscópica

Las ramas principales de la aorta se bifurcan distalmente en ramas pequeñas. Ésta es una arteria muscular en corte longitudinal, que pone de manifiesto una fina capa íntima (■) sobre la lámina elástica interna. Bajo ésta se halla la gruesa capa media (□), con músculo liso circular y fibras elásticas entremezcladas para soportar la carga de la presión arterial y amortiguar la onda de presión generada por la contracción del ventrículo izquierdo. La capa media se halla limitada por la lámina elástica externa (*). Por fuera de la media se encuentra la adventicia (▲), que se fusiona con el tejido conectivo de la vecindad.

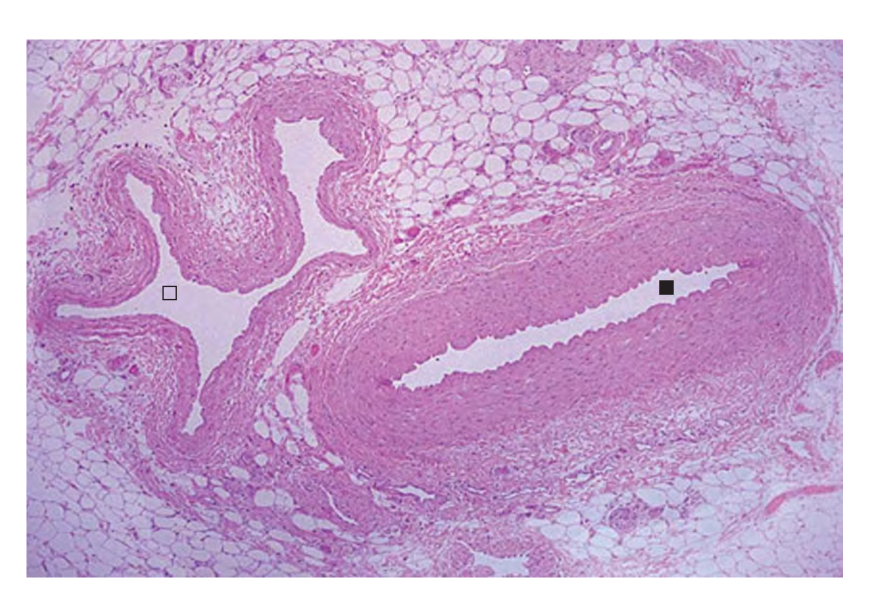


FIGURA 1-2 Arteria y vena normales, vista microscópica

Aquí se observan, en corte transversal, una arteria normal (■) con una gruesa pared de músculo liso, junto a una vena normal (□) con una fina pared también de músculo liso. Ambas discurren por el tejido conectivo de la fascia, entre haces musculares de la pierna. Las arterias y venas de mayor calibre a menudo se encuentran agrupadas con un nervio, formando un haz neurovascular que irriga e inerva una región. Las áreas más distales del flujo sanguíneo regional y la presión arterial están reguladas por vasoconstricción y dilatación alternantes de las arterias musculares pequeñas y las arteriolas.

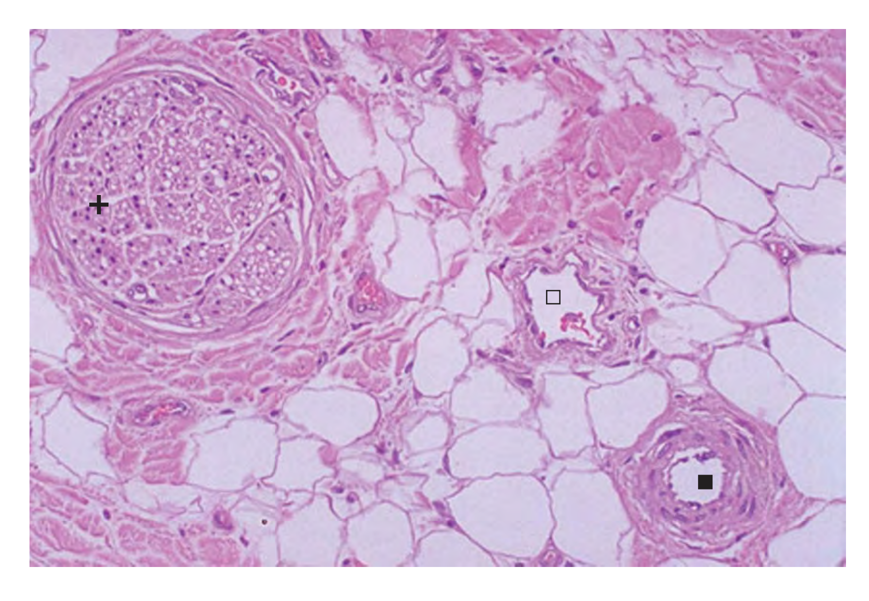


FIGURA 1-3 Arteriola y vénula normales, vista microscópica

Arteriola normal (■) junto a una vénula normal (□) y un pequeño nervio periférico (+), todos en corte transversal, agrupados en un haz neurovascular laxo. El punto principal de la regulación de la presión arterial se encuentra a nivel arteriolar. El intercambio de solutos y gases, con difusión hacia los tejidos, tiene lugar a nivel capilar. La disminución de la presión vascular de las vénulas, junto a la presión oncótica ejercida por las proteínas plasmáticas, reintroduce los líquidos intersticiales en las vénulas. No se ven aquí los canales linfáticos, normalmente poco llamativos, que drenan el poco líquido residual que, tras ser exudado por los capilares, no es recuperado por el sistema venoso; de esta manera se impide el edema.



FIGURA 1-4 Aterosclerosis, vista macroscópica

Ésta es una aorta adulta tan normal como es posible encontrar en los países desarrollados. La íntima es muy lisa y tan sólo son visibles, de forma ocasional, pequeñas estrías lipídicas de color amarillo pálido *(flecha)*. Estas estrías grasas pueden aparecer de forma inicial en los niños. (La ligera tinción rojiza de esta pieza de autopsia está ocasionada por la hemoglobina liberada por los hematíes tras la muerte.) Con un estilo de vida sano, y si no hay factores de riesgo adicionales, es improbable que se produzca la progresión de estas lesiones grasas. Las estrías lipídicas pueden ser precursoras de la formación de ateromas. Los principales factores de riesgo que hacen progresar la formación de ateromas son el aumento del colesterol LDL y la disminución del colesterol HDL en el suero, la hipertrigliceridemia, la diabetes mellitus, la hipertensión y el tabaco.

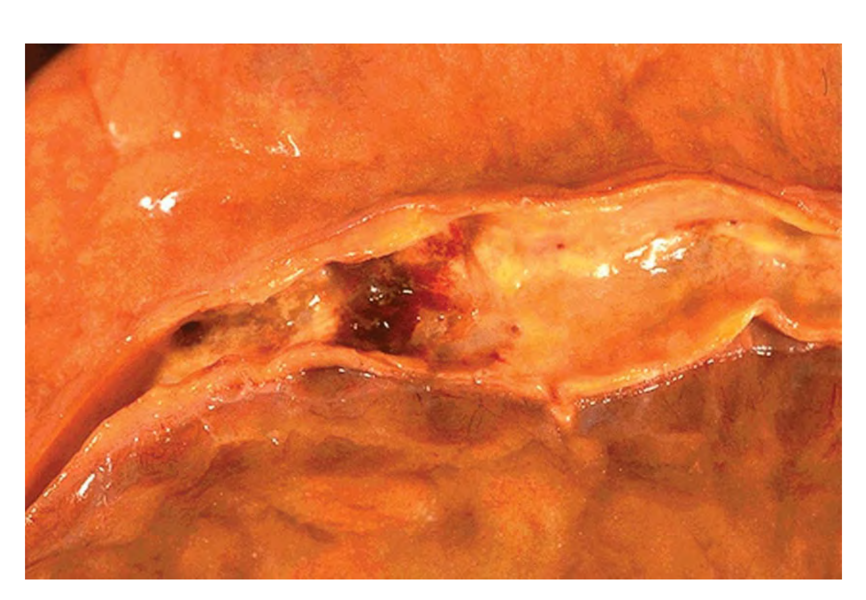


FIGURA 1-5 Aterosclerosis, vista macroscópica

Esta arteria coronaria abierta longitudinalmente pone de manifiesto placas ateromatosas amarillentas en la mayor parte de la íntima. Hay hemorragia focal en la placa, siendo ésta una complicación de la arteriosclerosis que puede estenosar la luz de forma aguda. Los ateromas avanzados pueden complicarse por erosión, ulceración, rotura, hemorragia, dilatación aneurismática, calcificación y trombosis. La estenosis arterial puede producir isquemia tisular. La pérdida marcada o prolongada del aporte sanguíneo puede llevar al infarto. En el corazón esto puede provocar síndromes coronarios agudos. La disfunción endotelial, que altera la vasorreactividad o hace que la superficie sea trombógena o anormalmente adhesiva para las células inflamatorias, puede iniciar la formación de trombos, aterosclerosis y lesiones vasculares hipertensivas.

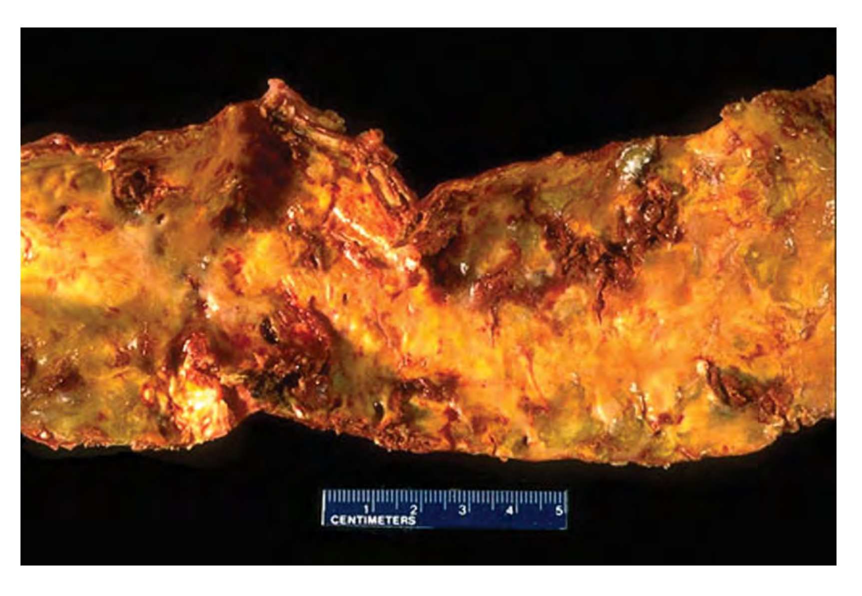


FIGURA 1-6 Aterosclerosis, vista macroscópica

Éste es un caso de arteriosclerosis aórtica grave que afecta a casi la totalidad de la íntima, con ulceración de las placas ateromatosas y formación de trombos murales. A este grado pronunciado de aterosclerosis puede llegarse tras muchos años de aterogénesis o cuando existen factores de riesgo significativos que estimulan la aterosclerosis, tales como envejecimiento, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaco, hipertensión y obesidad. El tratamiento o la eliminación de estos factores de riesgo mediante la adopción de estilos de vida sanos, con el aumento del ejercicio y la reducción de la ingesta calórica, pueden detener la progresión de la aterosclerosis; los ateromas incluso pueden experimentar regresión con el tiempo, disminuyendo las probabilidades de que surjan complicaciones.

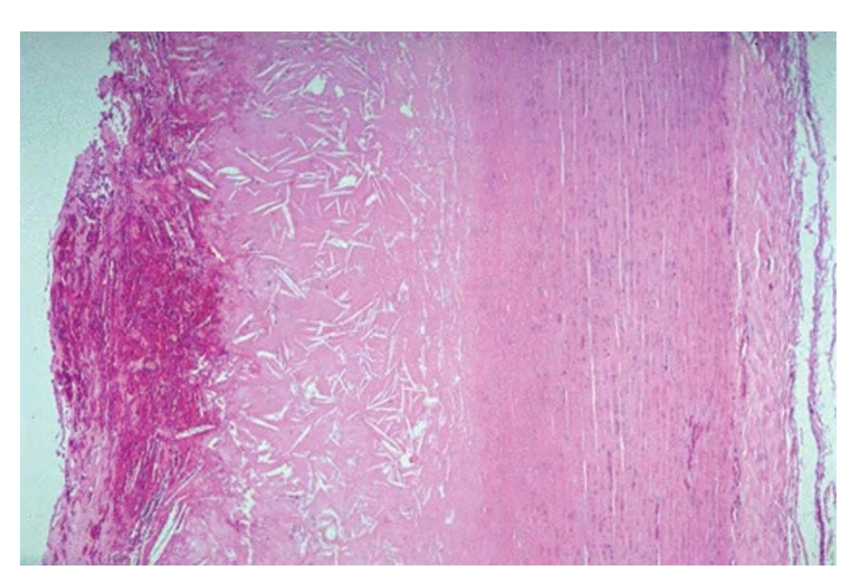


FIGURA 1-7 Aterosclerosis, vista microscópica

Este corte transversal de la aorta pone de manifiesto un gran ateroma avanzado que contiene numerosos cristales de colesterol, procedentes de la degradación de los lípidos fagocitados por las células espumosas. La superficie luminal en el extremo izquierdo pone de manifiesto ulceración y hemorragia del casquete fibroso. A pesar de la ulceración, que predispone a la formación de trombos murales, los émbolos ateromatosos son raros (o, al menos, son infrecuentes las complicaciones con significación clínica). Obsérvese que la gruesa capa media está intacta y, a la derecha, la adventicia ofrece un aspecto normal. Los ateromas, a medida que crecen, pueden complicarse por ulceración, lo que induce la trombosis. La organización del trombo aumenta más aún el tamaño de la placa.

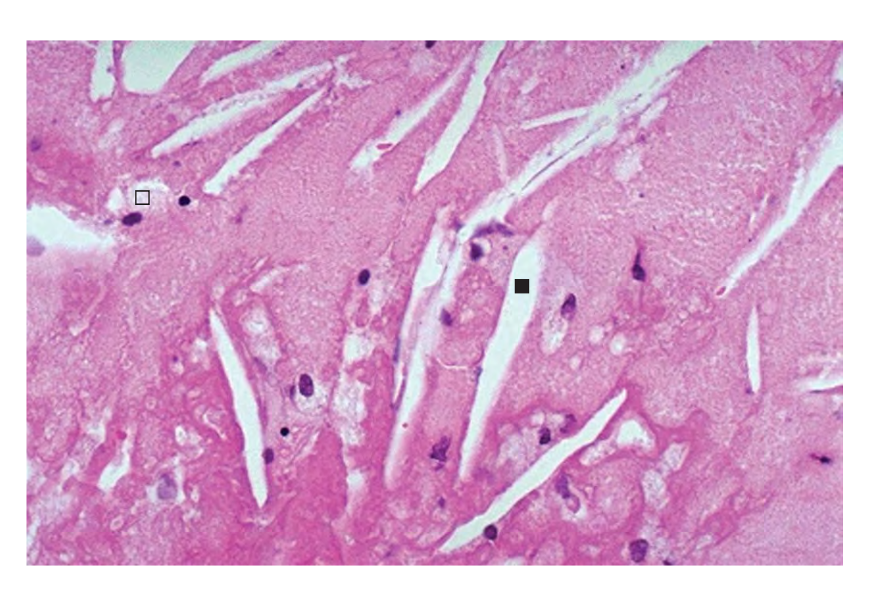


FIGURA 1-8 Aterosclerosis, vista microscópica

En esta imagen, a gran aumento, del centro necrótico de un ateroma aórtico se observan células espumosas (□) y cristales de colesterol (■). En el proceso de formación del ateroma, la lesión endotelial provoca aumento de la permeabilidad endotelial, adhesión leucocitaria y liberación de citocinas que atraen a los monocitos sanguíneos. Estos últimos se transforman en macrófagos, que al acumular lípidos se convierten en células espumosas. Los macrófagos, a través de sus receptores para la fagocitosis, ingieren con facilidad colesterol LDL oxidado. Los macrófagos generan oxígeno tóxico que oxida al colesterol LDL. El aumento sérico de las LDL eleva el componente oxidado de las LDL, lo que estimula el proceso. Por el contrario, el colesterol HDL tiende a inducir la movilización de lípidos desde el ateroma y el transporte de los mismos al hígado.

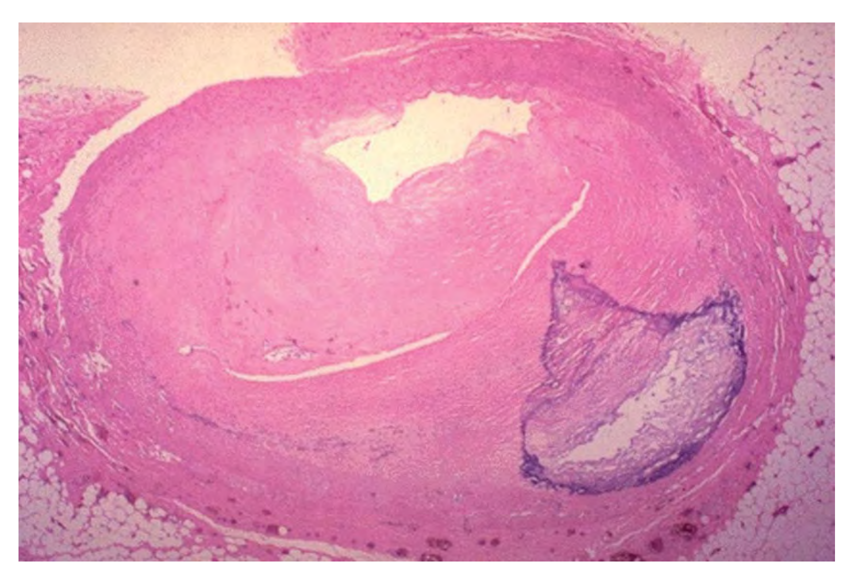


FIGURA 1-9 Aterosclerosis, vista microscópica

En esta arteria coronaria hay un alto grado de estenosis. La migración de células musculares lisas y su proliferación en la íntima dan lugar a un ateroma fibroadiposo de crecimiento progresivo. A causa de la gran área de calcificación (azulada en esta tinción de hematoxilina-eosina) presente en la zona inferior derecha, se trata de un ateroma «complejo». Los ateromas complejos pueden tener áreas de calcificación, trombosis o hemorragia. Dicha calcificación puede dificultar la práctica de la angioplastia coronaria para la dilatación de la luz. La reducción del radio de una arteria a la mitad aumenta 16 veces la resistencia al flujo. Cuando el grado de estenosis es del 70% o más, a menudo está presente el síntoma clínico de la angina. Tales pacientes presentan un riesgo elevado de síndromes coronarios agudos, incluyendo el infarto de miocardio y la muerte súbita por disritmias.

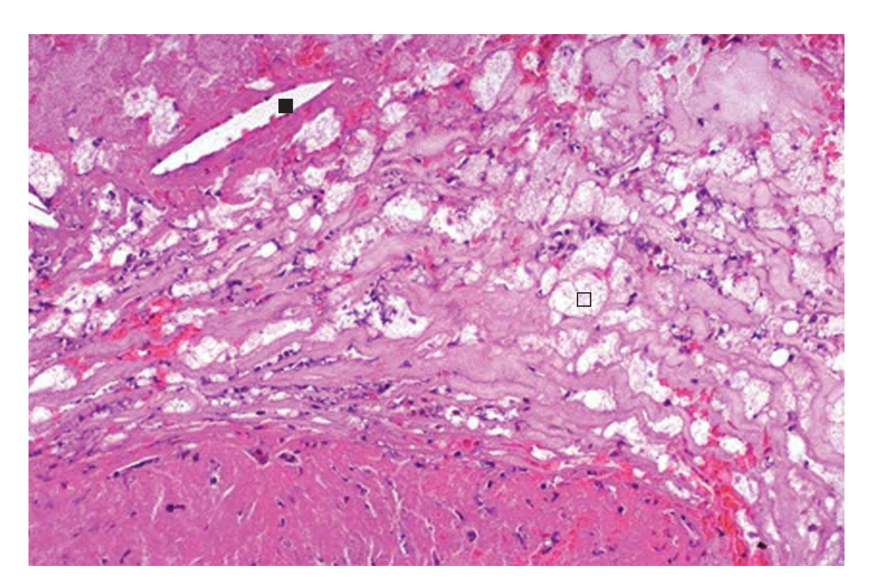


FIGURA 1-10 Aterosclerosis, vista microscópica

Este corte transversal de una arteria coronaria pone de manifiesto músculo liso residual de la media, sobre el que se sitúa un ateroma que se compone de un depósito extenso de lípidos en los lipófagos (□), así como de un cristal de colesterol (■) proveniente de la degradación de esas células. Tales placas son propensas a complicarse por rotura, hemorragia y trombosis. Las plaquetas se activan y adhieren a las lesiones endoteliales y a continuación liberan citocinas, tales como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, que estimulan la proliferación muscular lisa. La masa adhesiva de plaquetas aumenta el tamaño de la placa y estenosa la luz residual de la arteria. El uso de agentes antiplaquetarios, como la aspirina, ayuda a reducir la adhesividad de las plaquetas e inhibe su participación en la formación del ateroma.

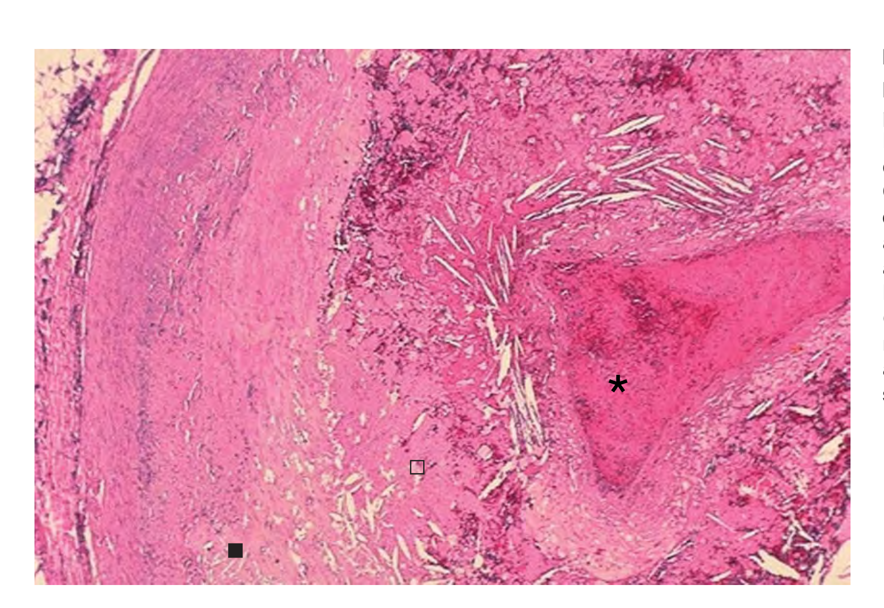


FIGURA 1-11 Aterosclerosis, vista microscópica

Este corte transversal de una arteria coronaria pone de manifiesto aterosclerosis oclusiva grave. La placa ateromatosa es circunferencial y estenosa de forma pronunciada la luz. Obsérvense la prominencia de los cristales de colesterol del ateroma y cómo este proceso ateromatoso avanzado afecta tanto a la media arterial (■) como a la íntima que la cubre (□). La luz residual está ocluida por un trombo reciente (*), que la ocupa por completo. La trombosis a menudo es la base de los síndromes coronarios agudos, incluyendo la angina inestable, la muerte súbita y el infarto agudo de miocardio.

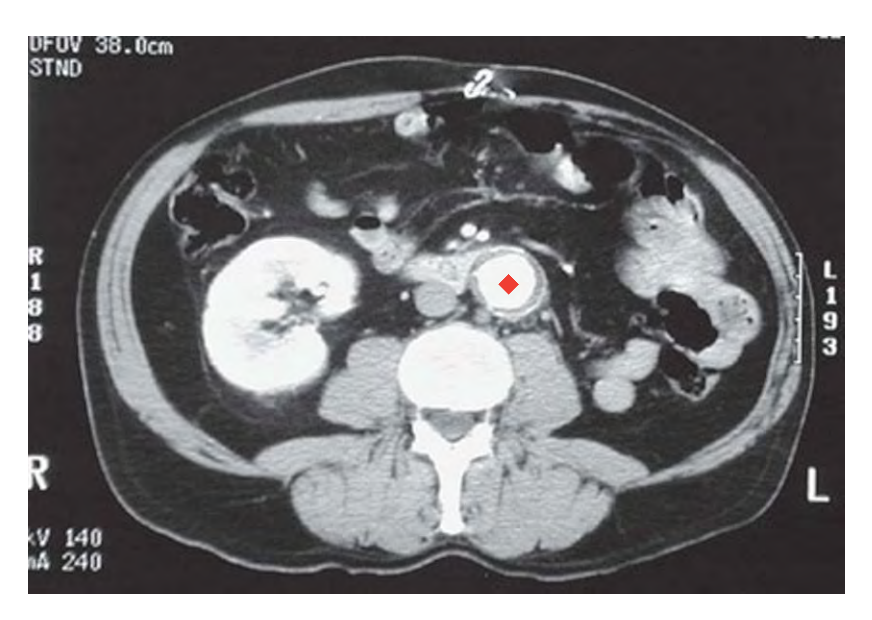
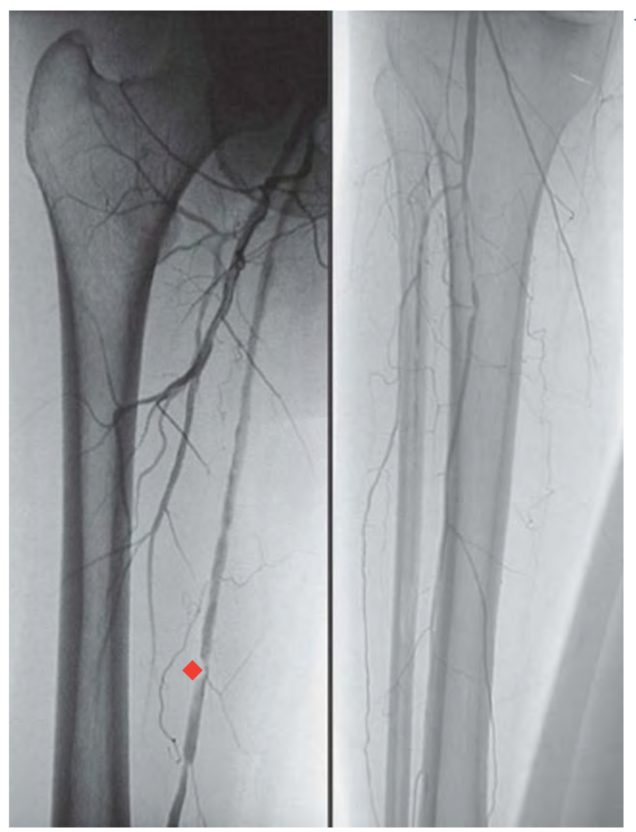


FIGURA 1-12 Aterosclerosis, tomografía computarizada

En esta imagen de TC abdominal con contraste se observa que la aorta abdominal está ligeramente dilatada; la luz aórtica (◆) resalta por la presencia en la sangre de material de contraste brillante. En la periferia de la luz se ve un trombo mural gris oscuro en este paciente con aterosclerosis grave. Sobre los ateromas avanzados pueden formarse trombos murales susceptibles de organizarse y estenosar aún más la luz, o algunas porciones pueden desprenderse y embolizar distalmente hasta ocluir pequeñas ramas arteriales de la circulación sistémica. La pared aórtica también presenta áreas focales, delgadas y brillantes de calcificación ateromatosa. (El riñón izquierdo está ausente debido a una nefrectomía previa. El riñón derecho presenta una atenuación brillante como consecuencia de la filtración del contraste intravenoso.)



◄ **FIGURA 1-13 Aterosclerosis, angiograma**

Este paciente presentaba diabetes mellitus de tipo 1, mal controlada desde hacía muchos años, y desarrolló claudicación (dolor al ejercicio) de la pierna derecha. Este angiograma pone de manifiesto múltiples áreas de estenosis aterosclerótica (◆) que afecta a las ramas de la arteria femoral. La parte superior de la pierna, con el fémur, se muestra en la ilustración izquierda, en tanto que la parte inferior, con la tibia y el peroné, se muestra en la ilustración derecha. Las luces arteriales son oscuras con la técnica de imagen de sustracción digital que aquí se muestra.

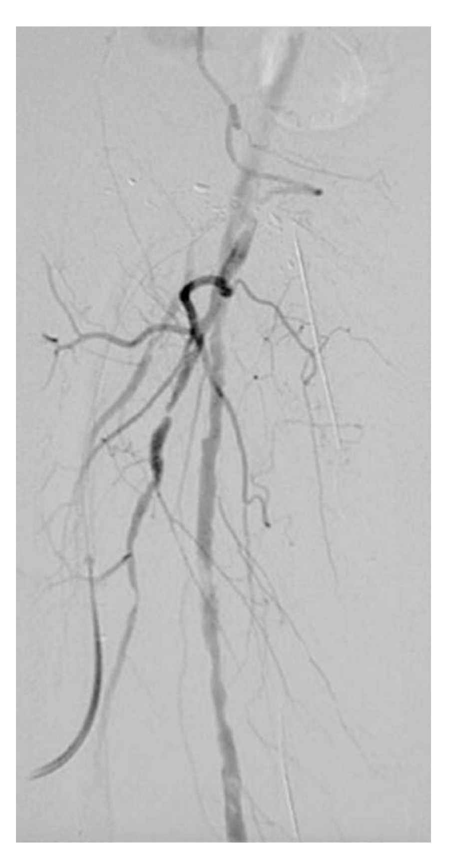


FIGURA 1-14 Aterosclerosis, angiograma ►

Hay múltiples áreas de estenosis aterosclerótica de las ramas de la arteria femoral derecha de este paciente con diabetes mellitus mal controlada, que desarrolló una vasculopatía periférica grave con claudicación. Con este grado de oclusión arterial, los pulsos periféricos están disminuidos, o incluso ausentes, en la exploración física.



◄ **FIGURA 1-15 Aterosclerosis, angiograma**

El grado de estenosis aterosclerótica (◆) de esta arteria carótida interna derecha puede producir cambios del estado mental, incluyendo ataques isquémicos transitorios, que pueden presagiar un ictus isquémico de una o varias áreas del cerebro. En la exploración física puede auscultarse un soplo sobre esta área de estenosis arterial pronunciada, que se asocia a la rapidez y turbulencia del flujo sanguíneo en la zona distal a la estenosis.

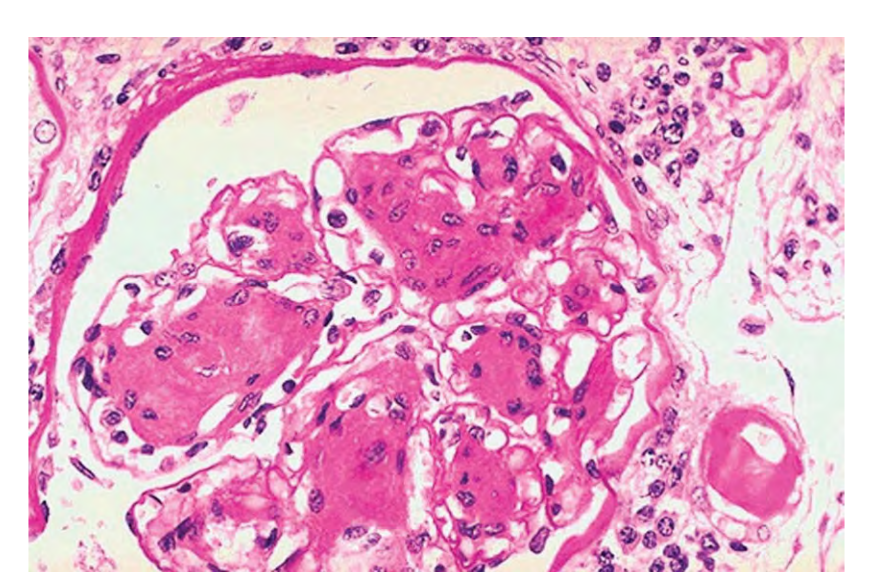


FIGURA 1-16 Arteriolosclerosis hialina, vista microscópica

Otras dos formas de arteriosclerosis, además de la arteriosclerosis (endurecimiento de las arterias), son la arteriolosclerosis y la esclerosis cálcica de la media. La arteriolosclerosis se da, de forma típica, en los riñones y el cerebro. Aquí se muestra una de sus formas, denominada arteriolosclerosis hialina, con afectación de una arteriola muy engrosada, situada a la derecha de este glomérulo teñido con PAS. Este cambio a menudo acompaña a la nefrosclerosis benigna, produciendo una pérdida progresiva de nefronas y atrofia renal. La arteriolosclerosis hialina también se presenta en ancianos, que con frecuencia son normotensos. En pacientes con diabetes mellitus o hipertensión se ven lesiones arterioscleróticas más avanzadas.

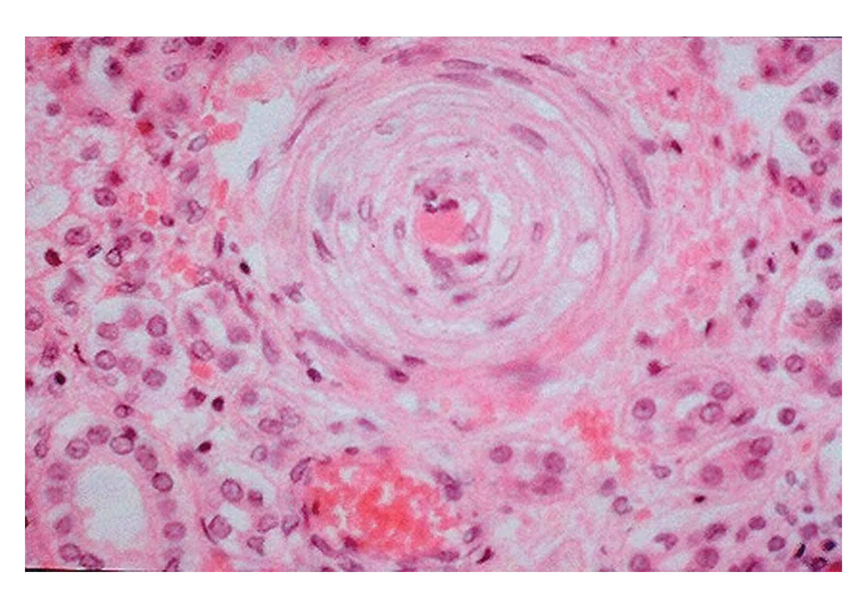


FIGURA 1-17 Arteriolosclerosis hiperplásica, vista microscópica

La forma hiperplásica de arteriolosclerosis afecta de forma prominente a esta arteriola, que presenta un aspecto en «capas de cebolla» debido a la proliferación concéntrica y laminada de la íntima y el músculo liso, con estenosis pronunciada de la luz arteriolar. Las arteriolas afectadas también pueden sufrir necrosis fibrinoide (arteriolitis necrosante) y puede haber hemorragia local. Los tejidos de la vecindad pueden presentar isquemia o infarto focal. Esta lesión se asocia más a menudo a la hipertensión maligna, con presión diastólica superior a 120 mmHg. Dicha hipertensión maligna puede ocurrir *de novo* o complicar una hipertensión de larga evolución.

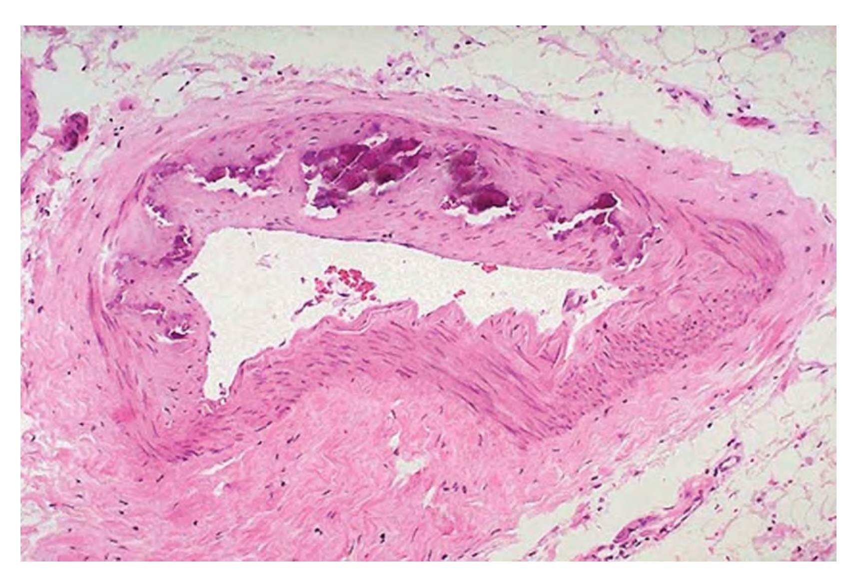


FIGURA 1-18 Esclerosis cálcica de la media, vista microscópica

La esclerosis cálcica de la media de Mönckeberg es la forma menos significativa de arteriosclerosis (tanto la aterosclerosis como la arteriolosclerosis son muy significativas, a causa de la estenosis luminal que producen en las arterias y arteriolas). Es más frecuente en los ancianos. Obsérvense las calcificaciones azul púrpura que afectan a la media pero no a la luz. Así pues, en la mayoría de los casos no hay consecuencias clínicas significativas, y tan sólo se trata de un hallazgo incidental. Es preciso recordar este proceso al observar arterias musculares calcificadas en las radiografías de la región pélvica, aunque también pueden verse afectadas otras regiones como el cuello y la mama.



FIGURA 1-19 Aneurisma aórtico, vista macroscópica

La aterosclerosis, al afectar a la íntima y a la media, puede producir debilidad focal de la pared aórtica, de manera que ésta se dilata y da lugar a un aneurisma. El clásico aneurisma aórtico aterosclerótico (AAA) surge de forma típica en la porción abdominal distal a las arterias renales, tal como se muestra aquí (*). Los aneurismas aórticos tienden a aumentar de tamaño con el tiempo, y los que superan los 5 a 7 cm tienen más probabilidad de romperse. Los aneurismas también pueden formarse en las ramas arteriales principales de la aorta, con más frecuencia en las arterias ilíacas. En la exploración física, el AAA puede manifestarse como una masa abdominal pulsátil. En los aneurismas aórticos se produce un aumento de la expresión de metaloproteinasas que degradan componentes de la matriz extracelular tales como el colágeno.

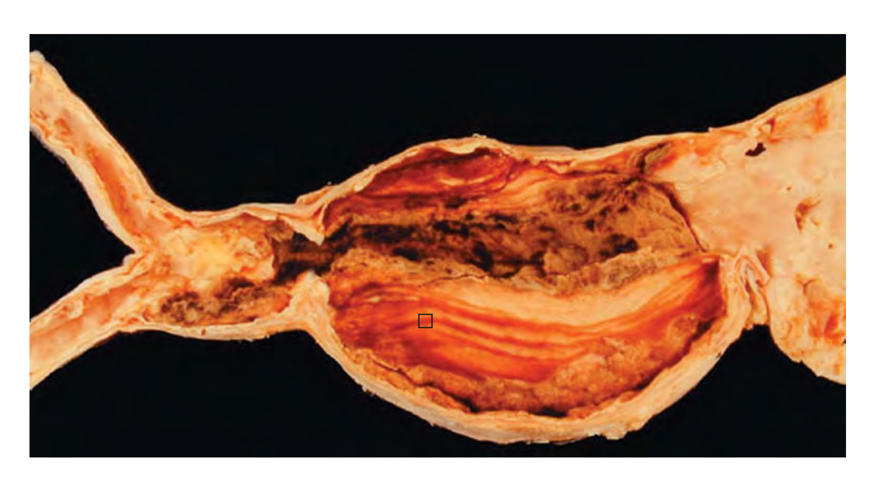


FIGURA 1-20 Aneurisma aórtico, vista macroscópica

Se ha cortado la aorta longitudinalmente para exponer un gran aneurisma aórtico aterosclerótico abdominal, distal a las arterias renales en la parte derecha y proximal a la bifurcación de las ilíacas en la parte izquierda. Este aneurisma abultado, de 6 cm de diámetro, está ocupado por un gran trombo mural dispuesto en capas (□). Nótese la superficie ateromatosa irregular de la luz aórtica.



FIGURA 1-21 Aneurisma aórtico, tomografía computarizada

Esta TC abdominal con contraste pone de manifiesto un aneurisma aórtico aterosclerótico abdominal con extensión distal a nivel de las arterias renales, más allá del origen de la arteria mesentérica inferior. Obsérvese el material de contraste brillante en la sangre que ocupa la luz aórtica, en tanto que el trombo mural (◆) que la rodea presenta una atenuación disminuida (es más oscuro). Aquí el diámetro total aórtico es de alrededor de 7-8 cm, con gran peligro de rotura. En este paciente podía palparse una masa abdominal pulsátil. Aunque son más frecuentes en la aorta abdominal, también pueden formarse aneurismas arterioscleróticos en la aorta torácica.

FIGURA 1-22 Aortitis sifilítica (luética), vista macroscópica

La raíz aórtica se encuentra ensanchada y las comisuras de las valvas aórticas, separadas. El arco aórtico pone de manifiesto un patrón peculiar de arrugamiento irregular de la íntima (patrón «en corteza de árbol») que es típico de la aortitis sifilítica. El ensanchamiento de la raíz puede causar insuficiencia aórtica y también dilatación aneurismática de la aorta ascendente. Dicha dilatación puede observarse también en el síndrome de Marfan, pero en éste la íntima no está arrugada. Dada la rareza de la sífilis terciaria, la aterosclerosis constituye en nuestros días la causa más frecuente de dilatación aneurismática de la aorta proximal.



FIGURA 1-23 Aortitis sifilítica, vista macroscópica

La íntima aórtica pone de manifiesto un arrugamiento «en corteza de árbol», que es típico de la aortitis sifilítica. Esta aortitis está causada por la infección de la espiroqueta *Treponema pallidum,* que afecta a los *vasa vasorum* («aortitis terminal») y provoca la pérdida focal de la media, responsable del arrugamiento. Ésta es una complicación de la sífilis terciaria que se manifiesta décadas después de la infección inicial, caracterizada por la aparición de un chancro duro en los genitales.

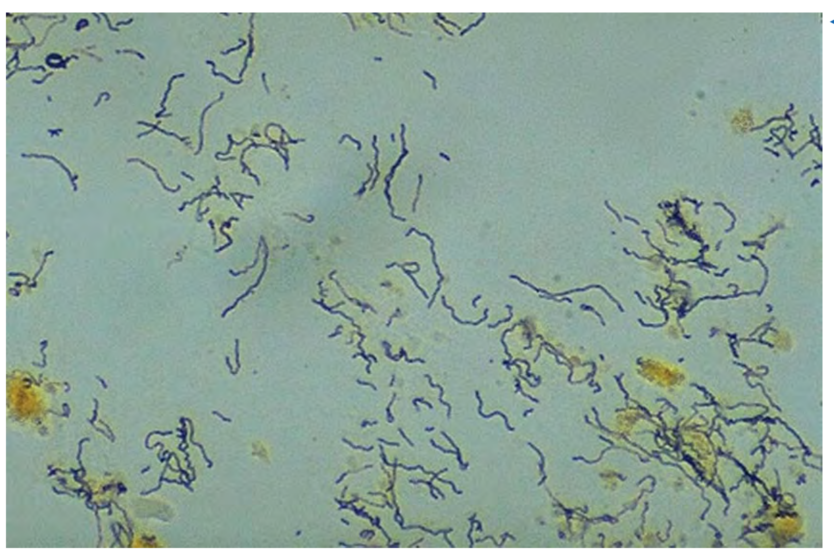
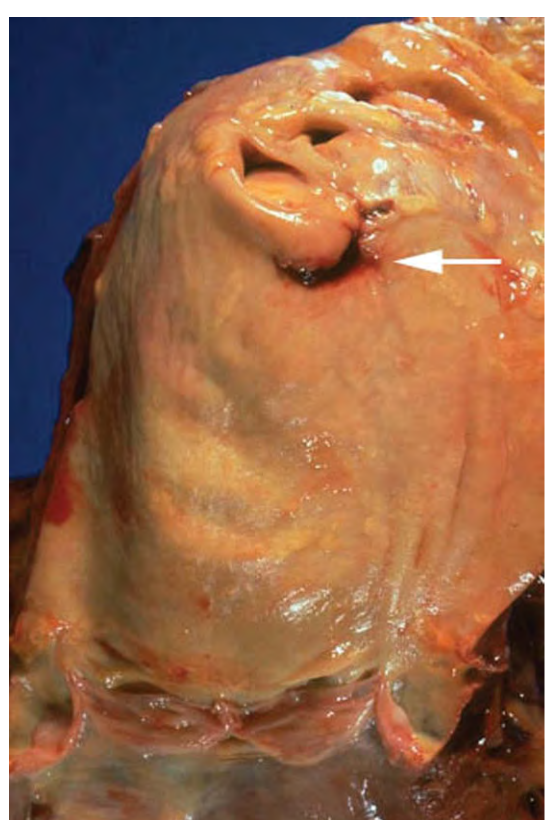


FIGURA 1-24 Espiroquetas, vista microscópica

Estos organismos «en sacacorchos», vistos con la tinción de plata de Warthin-Starry, son organismos de *Treponema pallidum*, causantes de la sífilis. Sin embargo, en general son escasos en las lesiones tisulares de la sífilis terciaria. El diagnóstico de laboratorio de la sífilis a menudo comienza con una prueba de cribado, como la prueba de reagina plasmática rápida (RPR) o la prueba VDRL, ambas basadas en la detección de anticuerpos anticardiolipina. Pruebas confirmatorias más específicas para la detección de antígenos treponémicos son la prueba de absorción del anticuerpo antitreponema fluorescente (FTA-abs) y la valoración de microhemaglutininas para anticuerpos contra *T. pallidum* (MHATP). Estas pruebas pueden ser negativas en la sífilis terciaria.



◀ **FIGURA 1-25 Disección aórtica, vista macroscópica**

En esta aorta con aterosclerosis pronunciada se aprecia un desgarro de la íntima *(flecha)*, que está localizado 7 cm por encima de la válvula aórtica y es proximal a los grandes vasos. Se trata de una disección aórtica. Los factores de riesgo incluyen aterosclerosis, hipertensión y degeneración quística media. Una vez se ha producido el desgarro, la sangre arterial sistémica puede iniciar la disección de la media aórtica. A continuación, la sangre puede reentrar en la aorta por un punto distal, a través de otro desgarro, o romper la pared de la aorta e irrumpir en los tejidos o cavidades corporales de la vecindad. Las roturas proximales pueden alcanzar la cavidad pericárdica, con formación de hemopericardio, o la cavidad pleural, con formación de hemotórax. Con la disección distal, la rotura en la cavidad abdominal produce hemoperitoneo. Estas complicaciones pueden causar la muerte.

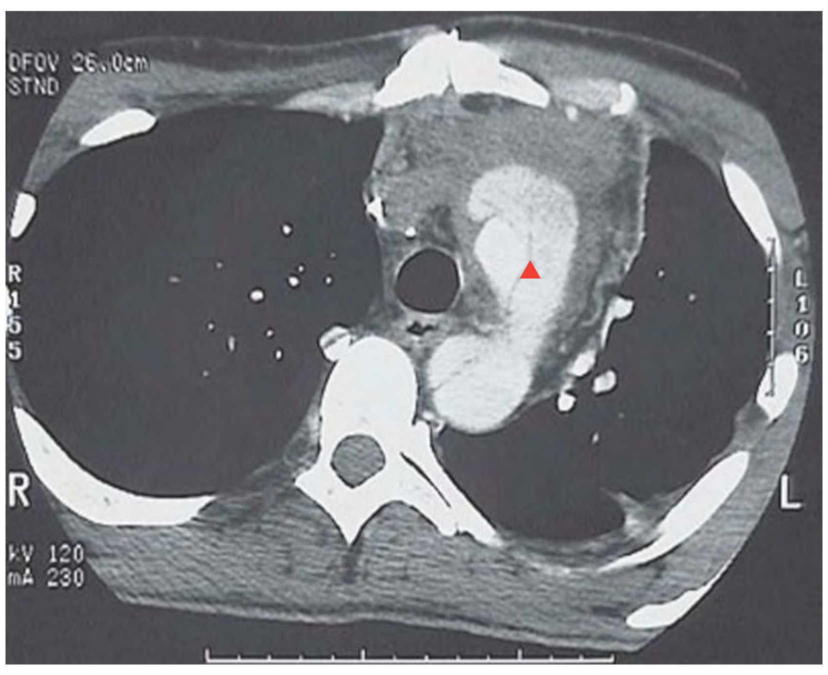


FIGURA 1-26 Disección aórtica, tomografía computarizada ▶

Esta TC torácica con contraste pone de manifiesto una disección del arco aórtico. Los finos segmentos lineales oscuros (▲) señalan el avance de la sangre por el interior de la media aórtica. La disección se ha extendido hasta afectar a la arteria carótida común izquierda. Las disecciones aórticas pueden diagnosticarse mediante TC, ecocardiografía transesofágica, resonancia magnética o angiografía. La angiografía es el método de elección antes de la reparación quirúrgica.



◀ **FIGURA 1-27 Disección aórtica, vista macroscópica**

La arteria carótida común derecha se halla comprimida por la sangre, que diseca en sentido ascendente desde un desgarro y causa disección aórtica. La sangre también puede disecar las arterias coronarias. De esta manera, los pacientes con disección aórtica pueden tener síntomas repentinos de dolor torácico grave (por disección distal) o pueden presentarse con hallazgos que sugieren un ictus (con compresión de la carótida por disección proximal) o isquemia miocárdica (con compresión de la coronaria por disección proximal). Sin embargo, en las disecciones proximales puede que no haya dolor.



FIGURA 1-28 Disección aórtica, vista microscópica

Este corte transversal de la aorta pone de manifiesto un coágulo sanguíneo que separa la media y comprime la luz aórtica. Estos hallazgos corresponden a una disección aórtica en la que se produjo un desgarro de la íntima del arco aórtico, seguido de disección de la sangre a alta presión a través de la capa muscular hasta alcanzar la adventicia. Esta disección de la sangre puede provocar muerte súbita por hemotórax, hemopericardio o hemoperitoneo. Puede haber un dolor intenso «en cuchillada».

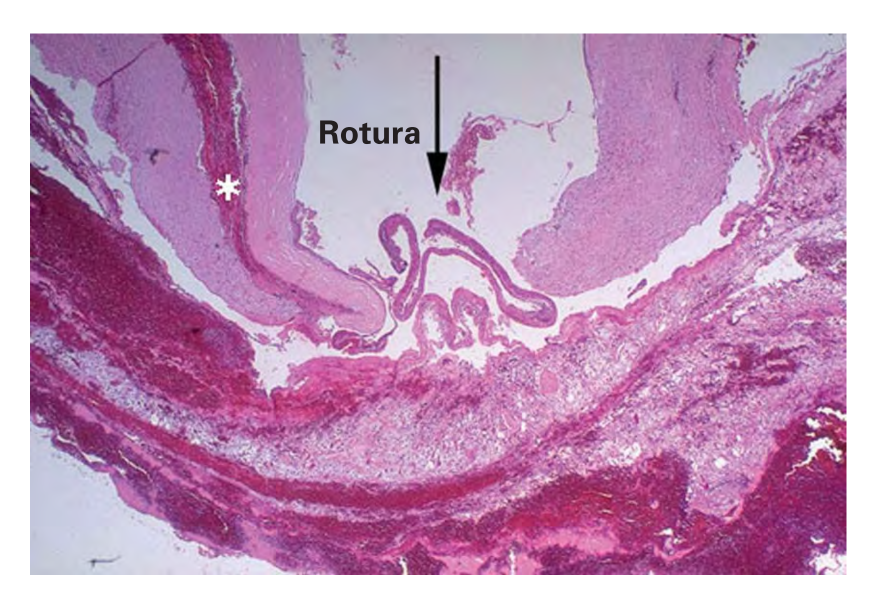


FIGURA 1-29 Disección aórtica, vista microscópica

El desgarro *(flecha)* de esta aorta se extiende a través de la media, pero la sangre también diseca a lo largo de la media *(*)*. La disección puede repararse mediante intervención quirúrgica, con cierre del desgarro y colocación de un injerto sintético.



FIGURA 1-30 Disección aórtica, vista macroscópica

Esta aorta, abierta longitudinalmente, pone de manifiesto un área de la región torácica en la que hay una disección muy limitada en vías de organización. Puede verse un trombo rojo-marrón a ambos lados del corte, ya que el trombo rodea a la aorta. El desgarro de la íntima estaría situado a la izquierda. Esto crea una «doble luz» aórtica. Esta aorta presenta aterosclerosis grave, que en este paciente fue el factor de riesgo principal para la disección.

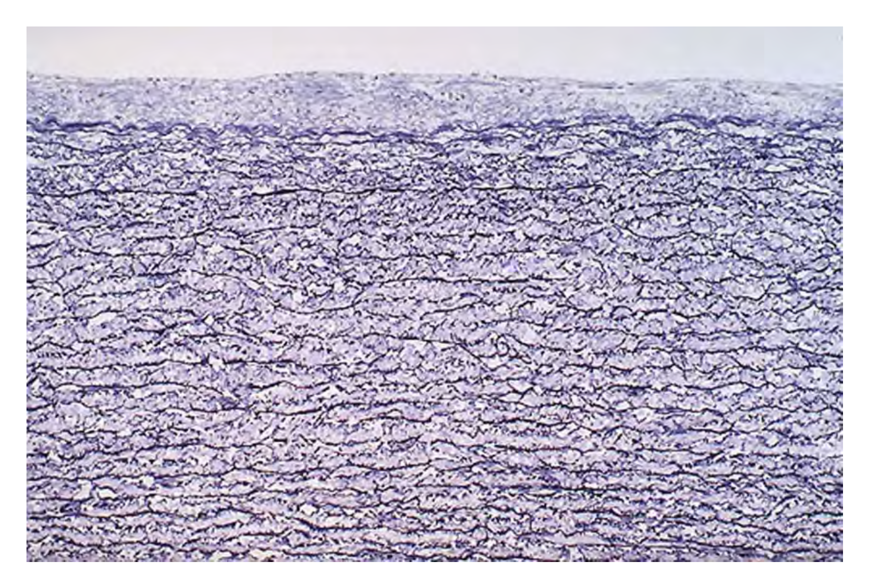


FIGURA 1-31 Aorta normal, vista microscópica

Ésta es una vista a pequeño aumento de un corte longitudinal de una aorta normal, con una tinción para tejido elástico. La íntima está situada en la parte superior, mientras que la gruesa capa media aórtica contiene fibras elásticas oscuras dispuestas en paralelo, resaltadas mediante la tinción de elástica. Las fibras musculares lisas se sitúan entre las fibras elásticas. Las fibras musculares lisas y elásticas proporcionan a la aorta gran fuerza y resistencia, permitiendo que la presión del pulso de la sístole ventricular izquierda se transmita distalmente.

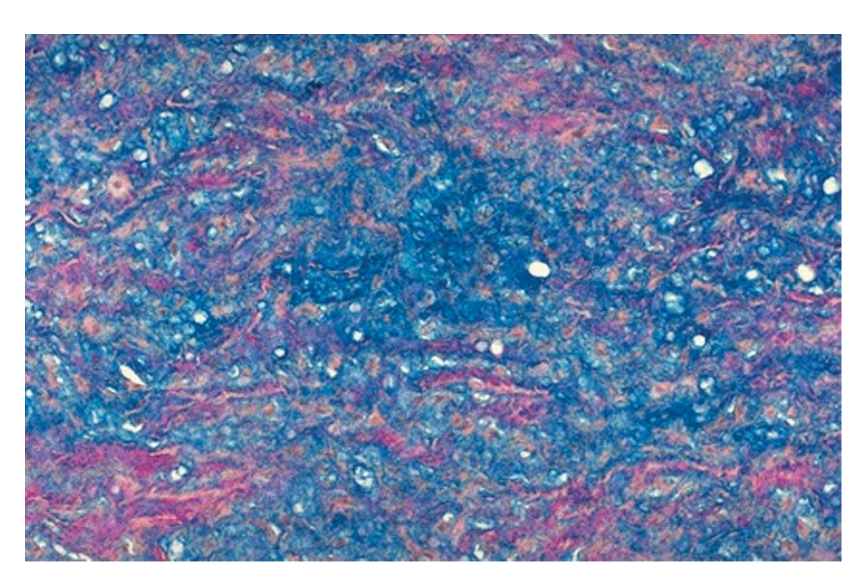


FIGURA 1-32 Degeneración quística media, vista microscópica

Esta tinción de mucina de la media aórtica pone de manifiesto degeneración quística media. En lugar de disponerse en haces paralelos, las rosadas fibras elásticas se encuentran disgregadas por la presencia de lagos de sustancia mucinosa azul. Esto es típico del síndrome de Marfan, que afecta a los tejidos conectivos que contienen elastina. La debilidad del tejido conectivo explica la tendencia a la disección aórtica, en particular cuando el diámetro de la raíz aórtica alcanza más de 3 cm. La dilatación de la raíz aórtica puede provocar insuficiencia aórtica. Los pacientes con el síndrome de Marfan pueden someterse a injerto aórtico proximal e inserción de prótesis valvular aórtica para prevenir la disección aórtica.



FIGURA 1-33 Aracnodactilia, vista macroscópica

La mano de la izquierda es de una mujer joven con síndrome de Marfan, mientras que la de la derecha pertenece a un hombre normal. Ambas personas tenían la misma altura, 188 cm. Obsérvese, sin embargo, que la mano de la mujer presenta aracnodactilia. El síndrome de Marfan es un proceso autosómico dominante en el que hay una mutación del gen de la fibrilina-1 *(FBN1)*. El producto mutante altera el ensamblaje de las microfibrillas, produciendo un efecto «dominante negativo». En consecuencia, hay anomalías de los tejidos conectivos; en especial, de los que tienen un componente elástico, tales como la aorta y los ligamentos del cristalino ocular.



FIGURA 1-34 Arteritis de células gigantes (temporal), vista macroscópica

Esta forma de arteritis es la más frecuente de las vasculitis, y en la mayoría de los casos afecta a las ramas de la arteria carótida externa, especialmente la arteria temporal, aunque en ocasiones resultan afectadas las arterias vertebrales, las arterias coronarias y la aorta. En el cuero cabelludo de los pacientes con arteritis de células gigantes puede apreciarse una arteria temporal visible, dura, palpable y dolorosa. La inflamación tiende a ser focal. El segmento arterial afectado puede resecarse para diagnóstico o tratamiento. Otras ramas de la arteria carótida externa proporcionan flujo colateral. Una complicación muy temida es la oclusión de la arteria oftálmica, que provoca ceguera.

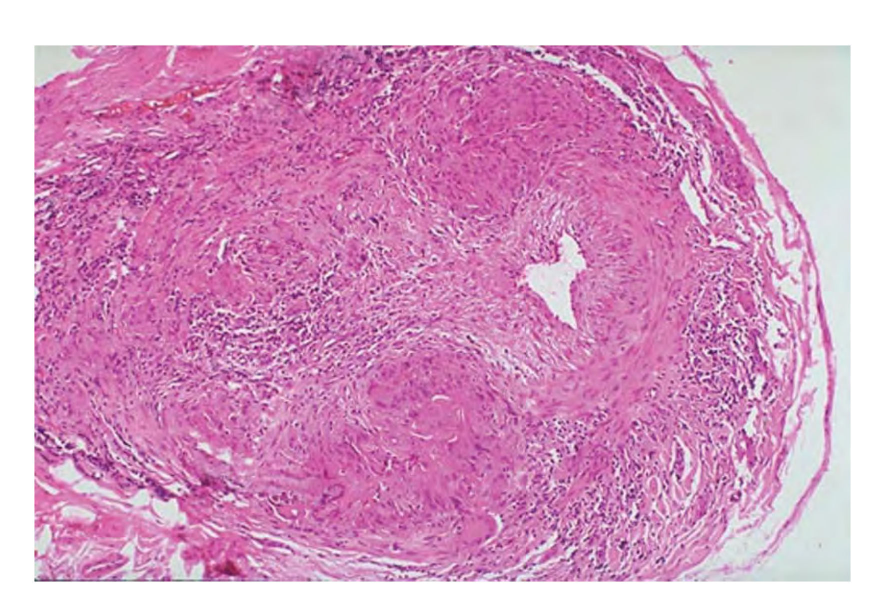


FIGURA 1-35 Arteritis de la temporal, vista microscópica

La arteritis de la temporal es una manifestación de la arteritis de células gigantes, que afecta principalmente a las ramas de la arteria carótida externa, pero a veces también a los grandes vasos del arco aórtico y las coronarias. La arteritis de células gigantes (temporal) es rara antes de los 50 años de edad. La velocidad de sedimentación a menudo se encuentra muy elevada (100 mm/h o más). La mitad de los pacientes presentan polimialgia reumática. La etiología está relacionada con la respuesta inmune mediada por células. El resultado es la inflamación granulomatosa de la media con estenosis de la luz arterial, tal como se observa aquí. Puede haber inflamación activa con infiltrados mononucleares y células gigantes, o bien fibrosis en las lesiones más crónicas.

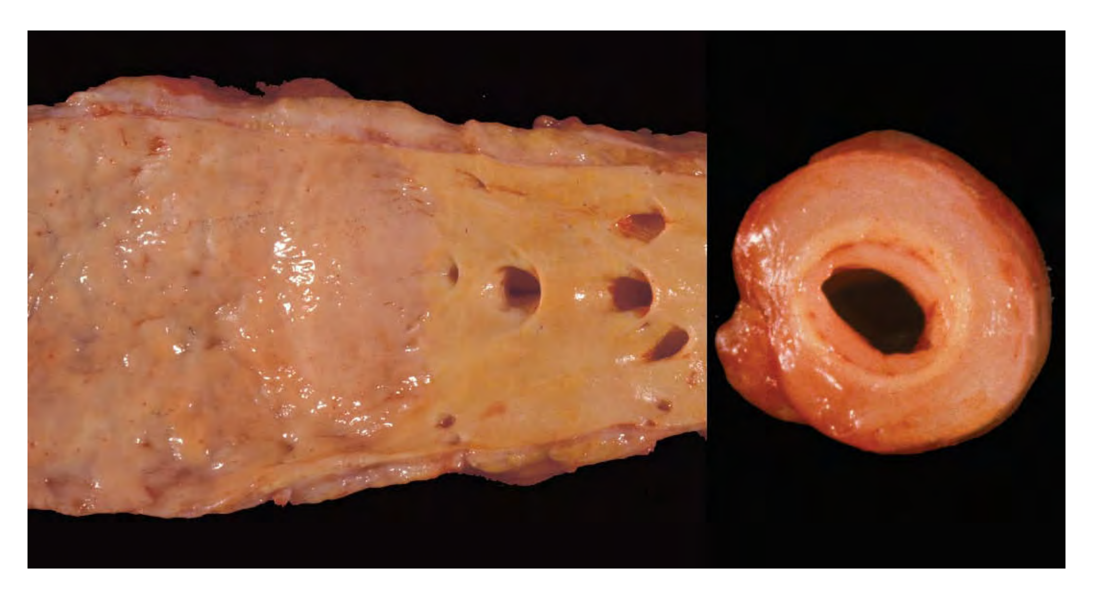


FIGURA 1-36 Arteritis de Takayasu, vista macroscópica

Esta arteritis granulomatosa afecta de forma típica al arco aórtico, pero también puede afectar a la aorta distal, mostrada en la ilustración izquierda, así como a las arterias renales y coronarias. Hay estenosis pronunciada de la luz, principalmente por el engrosamiento de la íntima, observable en el corte transversal de la arteria carótida que se muestra en la ilustración derecha. La estenosis de la luz produce pulsos disminuidos, más a menudo en las extremidades superiores y el cuello.

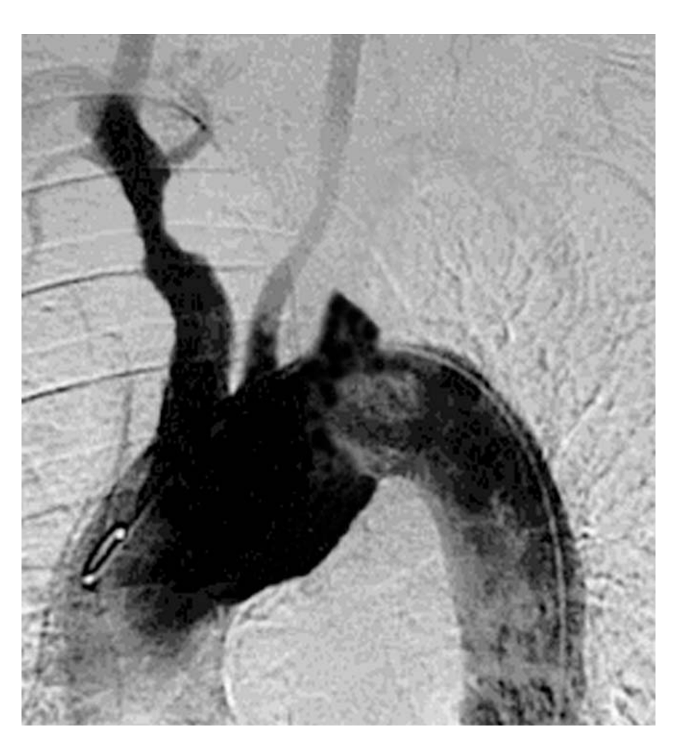


FIGURA 1-37 Arteritis de Takayasu, angiograma

El arco aórtico, cuya luz está llena de medio de contraste oscuro, presenta dilatación aneurismática. La arteria subclavia izquierda está completamente ocluida y se encuentra interrumpida cerca de su origen, lo que podría detectarse comprobando una gran reducción de la presión arterial en el brazo izquierdo. La arteria innominada derecha presenta una estenosis irregular. Los pacientes a menudo presentan cambios visuales y problemas neurológicos. La afectación de la aorta más distal, menos frecuente, puede producir claudicación de las extremidades inferiores. Si hay afectación arterial pulmonar, pueden producirse hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*. La evolución de la enfermedad es variable. La mayoría de los pacientes afectados son menores de 50 años y, de forma característica, son mujeres menores de 40 años. Los hallazgos microscópicos son similares a los de la arteritis de células gigantes, con cambios más crónicos, incluyendo fibrosis, células gigantes e infiltrados linfocitarios en las paredes arteriales.

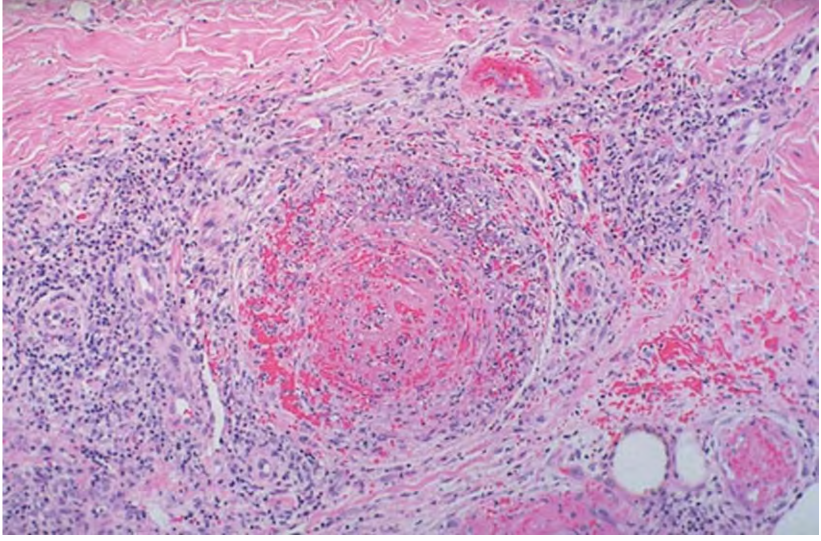


FIGURA 1-38 Poliarteritis nodosa (clásica), vista microscópica

A bajo aumento, esta arteria muscular pone de manifiesto una vasculitis grave con infiltrados celulares inflamatorios agudos y crónicos, junto con necrosis de la pared vascular y oclusión de la luz. Éste es un caso de la forma clásica de poliarteritis nodosa (PAN), vasculitis que afecta principalmente a las arterias de pequeño y mediano calibre en cualquier localización del organismo, pero con más frecuencia a las arterias renales y mesentéricas. La prueba de los autoanticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) en suero puede ser positiva, pero tiene más probabilidad de ser positiva en la poliangeítis microscópica. Las manifestaciones clínicas incluyen malestar general, fiebre, pérdida de peso, hipertensión, dolor abdominal, melenas, mialgias, artralgias y neuritis periférica.

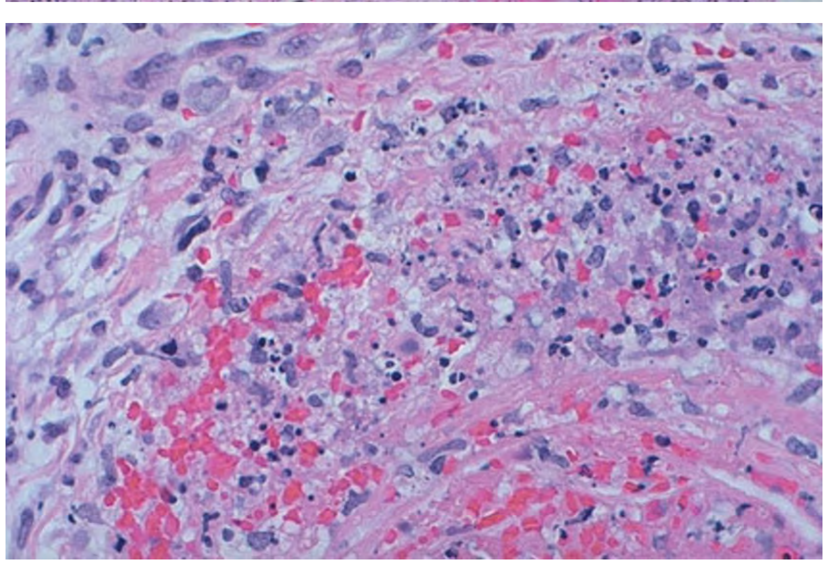


FIGURA 1-39 Poliarteritis nodosa (clásica), vista microscópica

Visión a mayor aumento de la pared arterial previa, con la forma clásica de PAN aguda. Pasado el tiempo, la lesión puede sanar mediante fibrosis y estenosis de la luz vascular. La enfermedad a menudo afecta a adultos jóvenes y puede tener un curso agudo, subagudo o crónico de exacerbaciones y remisiones. La afectación de las arterias mesentéricas puede producir dolor abdominal por isquemia o infarto intestinal. La afectación renal puede provocar insuficiencia renal. Un tercio de los pacientes con PAN sufren infección por el virus de la hepatitis B. La terapia con corticosteroides y ciclofosfamida consigue remisiones o curas en el 90% de los casos, que de otra forma tendrían una evolución letal.

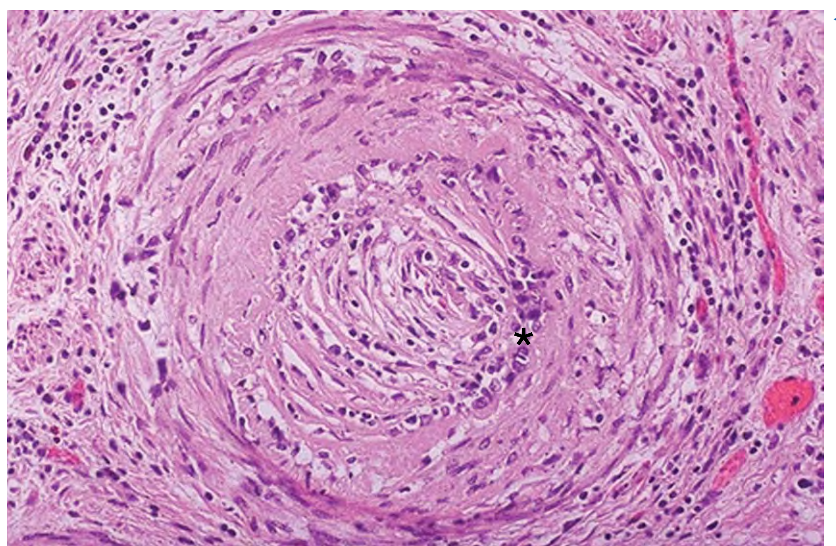
◄ FIGURA 1-40 Poliarteritis nodosa (clásica), angiograma

En este angiograma del riñón derecho puede apreciarse la irregularidad de la pared arterial junto a la formación de microaneurismas distales en vasos que terminan de forma brusca (▲). La PAN clásica se caracteriza por una distribución segmentaria de la inflamación vascular transmural, que puede debilitar las paredes arteriales de forma aguda y llevar a la formación de microaneurismas. A medida que sana esta vasculitis, hay fibrosis vascular con estenosis y posible obliteración de la luz, así como áreas de necrosis isquémica en los órganos afectados. Los diversos estadios de inflamación coinciden en el tiempo, incluso en un mismo vaso.



FIGURA 1-41 Poliarteritis nodosa (clásica), angiograma ►

En este angiograma de la arteria mesentérica superior puede apreciarse la irregularidad de la pared arterial y la formación de microaneurismas distales (▲), con terminación brusca de las pequeñas arterias distales. La reducción del flujo arterial puede provocar isquemia e infarto tisular. Tanto los cambios agudos como los crónicos pueden coexistir en una misma distribución arterial. Los ANCA son, en general, negativos en la PAN clásica.



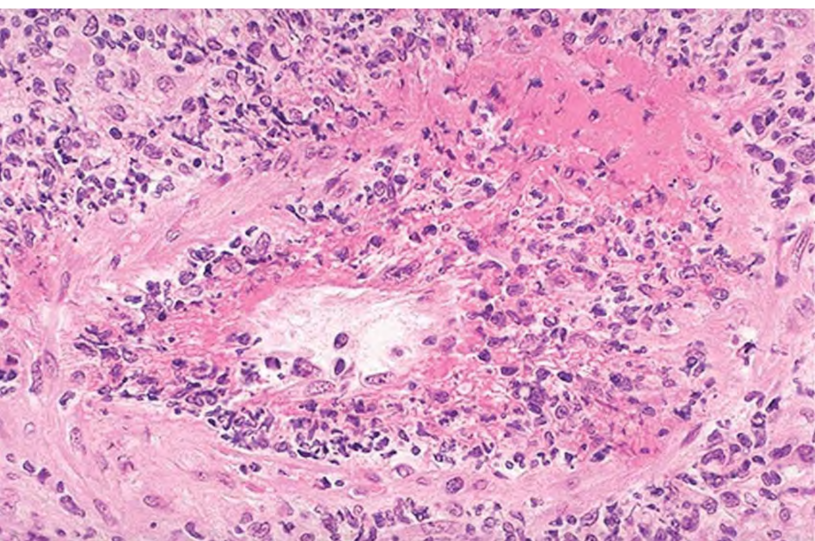
◄ FIGURA 1-42 Vasculitis crónica, vista microscópica

Esta arteria muscular pone de manifiesto vasculitis con infiltrados celulares inflamatorios crónicos. Hay proliferación de las células endoteliales (*) y la luz ha desaparecido. A menudo la vasculitis es una manifestación de una enfermedad autoinmune, como el lupus eritematoso sistémico que padecía este paciente. Una forma más crónica de PAN clásica ofrecería un aspecto muy similar a éste. En general, las vasculitis son raras y las diversas formas se prestan a confusión y son difíciles de diagnosticar y clasificar.



FIGURA 1-43 Poliangeítis microscópica, vista macroscópica

En la poliangeítis microscópica (PAM) se afectan de forma uniforme las arteriolas, los capilares y las vénulas, a diferencia de los vasos de mayor calibre afectados en la PAN clásica. La PAM se presenta con púrpura palpable, aquí visible en el pie. Hay capilaritis pulmonar y glomerulonefritis necrosante. También hay a menudo leucocitoclasia. Los ANCA son positivos en el 70% de los casos, pero son difíciles de demostrar los depósitos inmunes (lesión «pauciinmune»). Los hallazgos clínicos incluyen hemoptisis, artralgia, dolor abdominal, hematuria, proteinuria y mialgia. Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III a drogas, las infecciones y las neoplasias con frecuencia precipitan la PAM. En la púrpura de Henoch-Schönlein, la vasculitis de las enfermedades autoinmunes y la crioglobulinemia mixta esencial puede observarse un patrón similar de angeítis de hipersensibilidad.



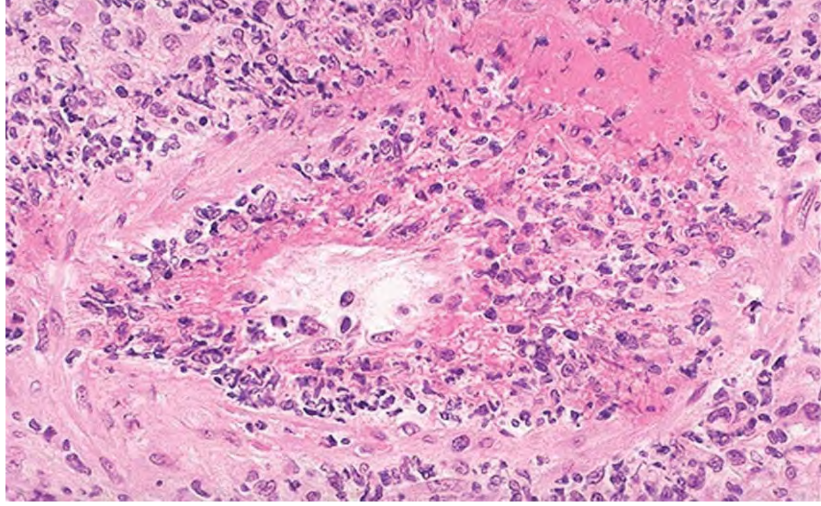


FIGURA 1-44 Granulomatosis de Wegener, vista microscópica

Esta vasculitis afecta a una rama arterial renal. Se trata de una vasculitis granulomatosa necrosante. En este caso, los ANCA fueron positivos y se hizo el diagnóstico de granulomatosis de Wegener. La granulomatosis de Wegener a menudo afecta a los riñones y a los pulmones.

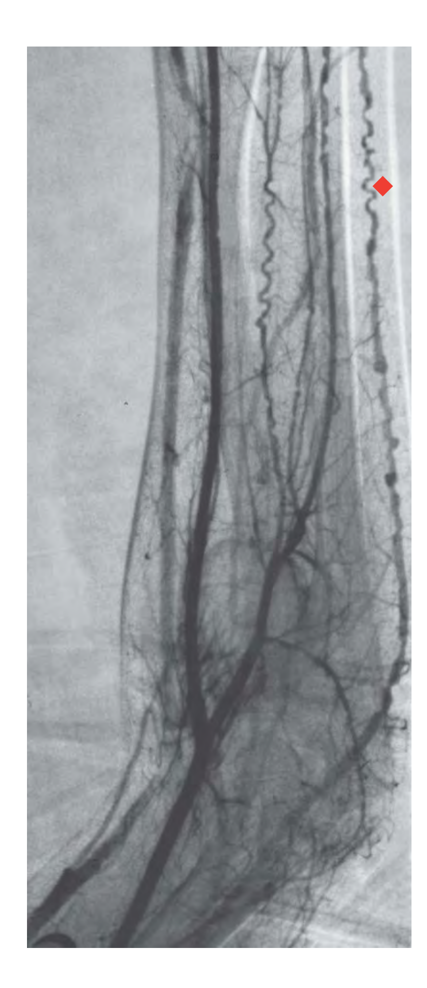


FIGURA 1-45 Tromboangeítis obliterante, angiograma

El angiograma de esta extremidad pone de manifiesto pequeñas ramas arteriales musculares con un aspecto «en sacacorchos» (◆), junto con áreas de estenosis. Se trata de cambios típicos de la enfermedad de Bürger, que es una forma rara de vasculitis con inflamación segmentaria y trombosante, aguda y crónica, de las arterias de mediano y pequeño calibre, principalmente las tibiales y radiales. La inflamación puede propagarse a las venas y nervios adyacentes. Este proceso se ve más a menudo en adultos jóvenes con gran consumo de tabaco. Puede haber dolor intenso. Las complicaciones tardías incluyen ulceraciones crónicas de los dedos de los pies y las manos, además de gangrena franca.

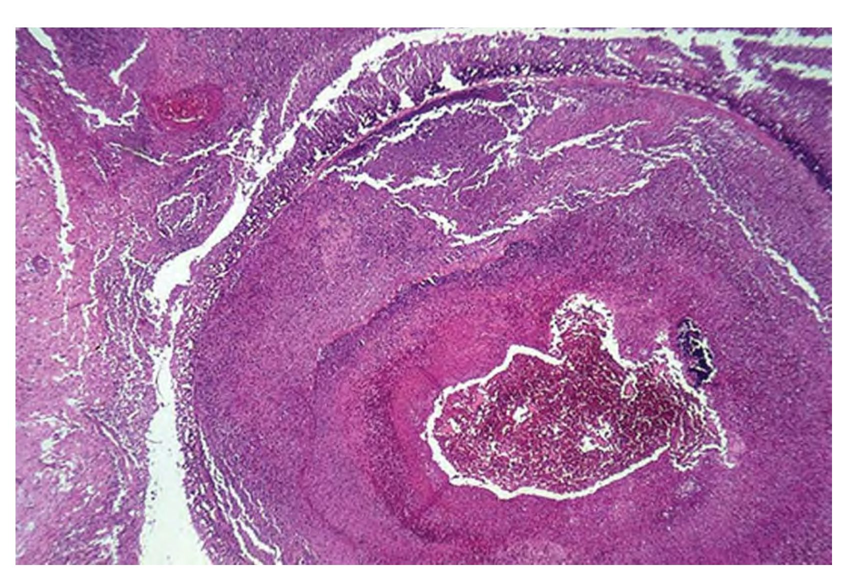


FIGURA 1-46 Arteritis infecciosa, vista microscópica

La propagación de la infección desde los tejidos parenquimatosos hasta los vasos, como ocurre en la neumonía, puede provocar arteritis infecciosa. La septicemia y los émbolos sépticos, como los que se producen en la endocarditis, pueden llevar también a esta complicación. De forma característica, la infección es bacteriana *(Staphylococcus aureus)* o fúngica *(Aspergillus)*. La infección puede debilitar o destruir la pared vascular y provocar la formación de aneurismas o hemorragias. Un aneurisma formado mediante este mecanismo se conoce como *aneurisma micótico*. La infección bacteriana que se muestra aquí afecta a la capa muscular y causa necrosis, dibujada por el contorno irregular de la luz, junto con inflamación y hemorragia de la media y adventicia.

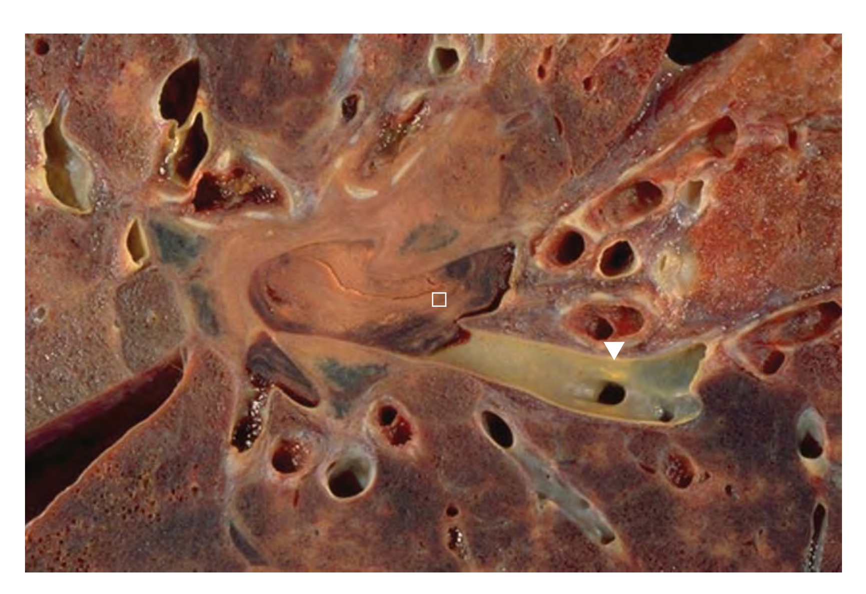


FIGURA 1-47 Aspergilosis invasiva, vista macroscópica

Aspergillus es un organismo fúngico que tiene tendencia a formar trombos (□) e invadir vasos, incluso grandes ramas arteriales pulmonares como las aquí observadas. El trombo contiene hifas fúngicas, que aquí aparecen ocupando la luz de una rama arterial pulmonar. Puede haber diseminación a otros órganos a través del sistema vascular y también pueden desarrollarse infartos pulmonares. La oclusión arterial pulmonar extensa por trombos o émbolos, o la reducción del tamaño del lecho vascular pulmonar por neumopatías restrictivas u obstructivas, puede provocar hipertensión pulmonar que, si es crónica, induce la formación de ateromas en las arterias pulmonares (▼).



FIGURA 1-48 Fenómeno de Raynaud

Aquí se observa una consecuencia grave de la R del síndrome de CREST (la forma de esclerosis sistémica conocida como *esclerodermia limitada*). Los extremos de los dedos están negros, y otras partes de las manos tienen una coloración purpúrea oscura, con necrosis gangrenosa incipiente por vasospasmo con fenómeno de Raynaud. Esto es debido a estenosis arterial, lo que contrasta con la enfermedad de Raynaud, que es producida por vasospasmo transitorio pero intenso asociado a exposición a un ambiente frío.

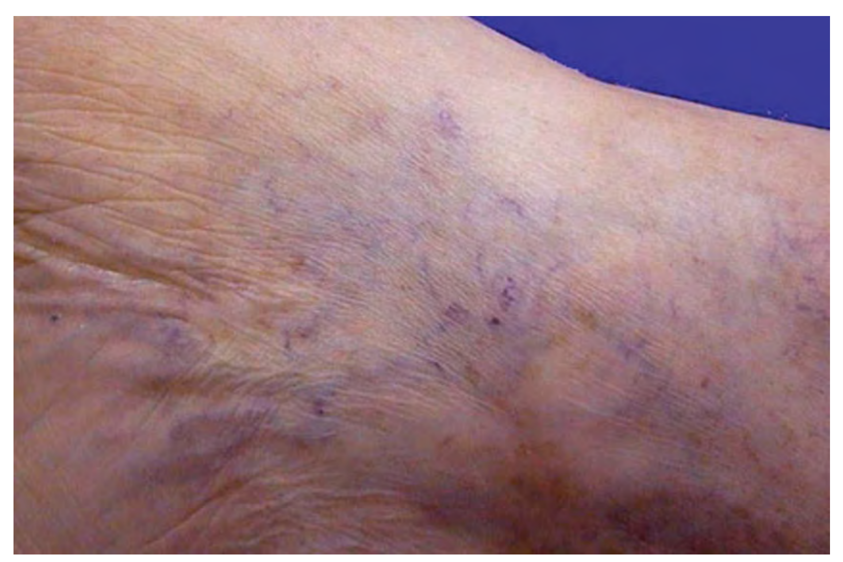


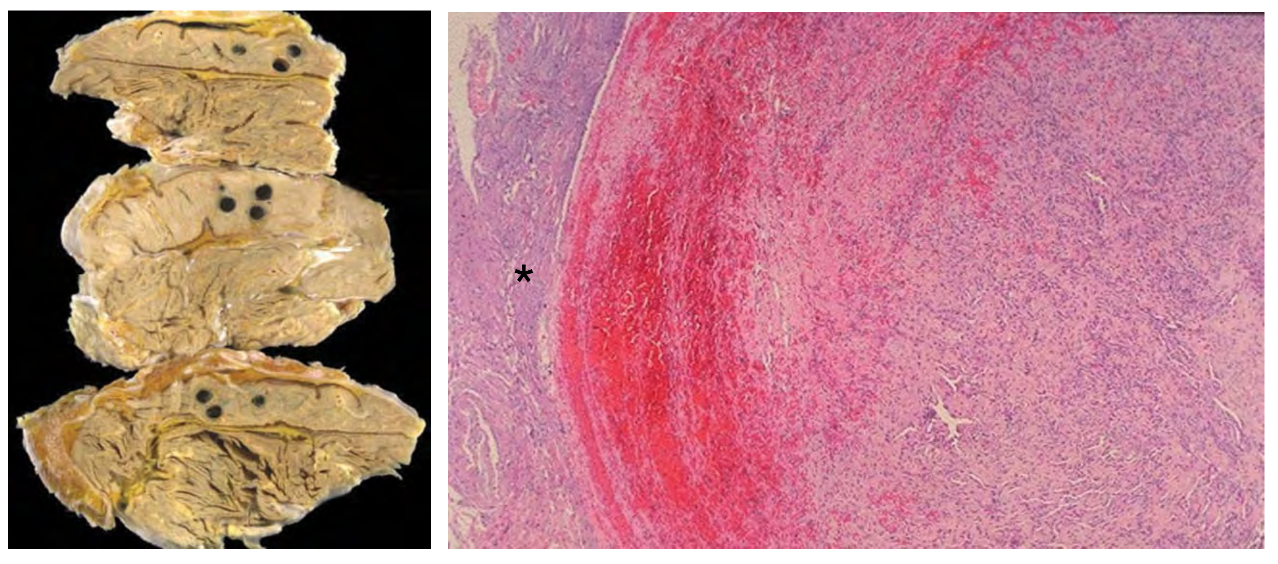
FIGURA 1-49 Venas varicosas

Las prominentes venas superficiales aquí mostradas, situadas en la porción inferior de la pierna, son varicosidades, que constituyen un problema frecuente, en particular en los ancianos e individuos con ocupaciones que exigen permanecer de pie mucho tiempo. Las válvulas venosas se vuelven incompetentes con los años. La atrofia muscular es un factor de riesgo, ya que disminuye el tono de los músculos que ejercen un efecto de masaje sobre las grandes venas superficiales. Asimismo, la piel se vuelve menos elástica con el tiempo. El problema se agrava por el aumento de la presión hidrostática que se produce al permanecer de pie durante períodos prolongados. Aunque puede haber estasis vascular y trombosis con edema local y dolor, estas venas superficiales, de forma característica, no dan lugar a tromboémbolos.



FIGURA 1-50 Dermatitis de estasis, vista macroscópica

La dermatitis de estasis aquí observada presenta una coloración marronácea debida al depósito de hemosiderina, y la piel tiene un aspecto engrosado y rugoso. También puede haber ulceraciones. Tras años de circulación inadecuada por defectos de la función cardíaca, se produce edema crónico y estasis venosa de la sangre, con extravasación de los hematíes y acumulación de hemosiderina en la dermis, lo que proporciona a la piel este aspecto marrón.



FIGURAS 1-51 y 1-52 Flebotrombosis, vistas macroscópica y microscópica

A la izquierda se aprecian grandes trombos de color azul oscuro en las venas profundas de las piernas. A la derecha puede verse un gran trombo venoso a bajo aumento. Obsérvese la fina pared muscular (*) característica de las venas. El trombo pone de manifiesto grados variables de organización, lo que es reflejo de su propagación con el tiempo. Adviértase, a la izquierda, la disposición en capas de los hematíes y la fibrina (líneas de Zahn), mientras que a la derecha hay organización del trombo, con tejido de granulación y proliferación de capilares, que hace que se adhiera a la pared del vaso.

FIGURA 1-53 Filtro en la vena cava inferior, radiografía

Este angiograma de la región abdominal inferior pone de manifiesto la inserción de un filtro (*) en la vena cava inferior para la prevención de un tromboembolismo pulmonar masivo, y potencialmente letal, en un paciente con un episodio previo de tromboembolismo. En este paciente, una ecografía Doppler de las extremidades inferiores había demostrado trombosis de venas de gran tamaño, que son la fuente habitual de tales émbolos grandes y potencialmente letales. El filtro se ancla en la íntima venosa y bloquea el paso hacia las arterias pulmonares de grandes tromboémbolos potencialmente mortales.

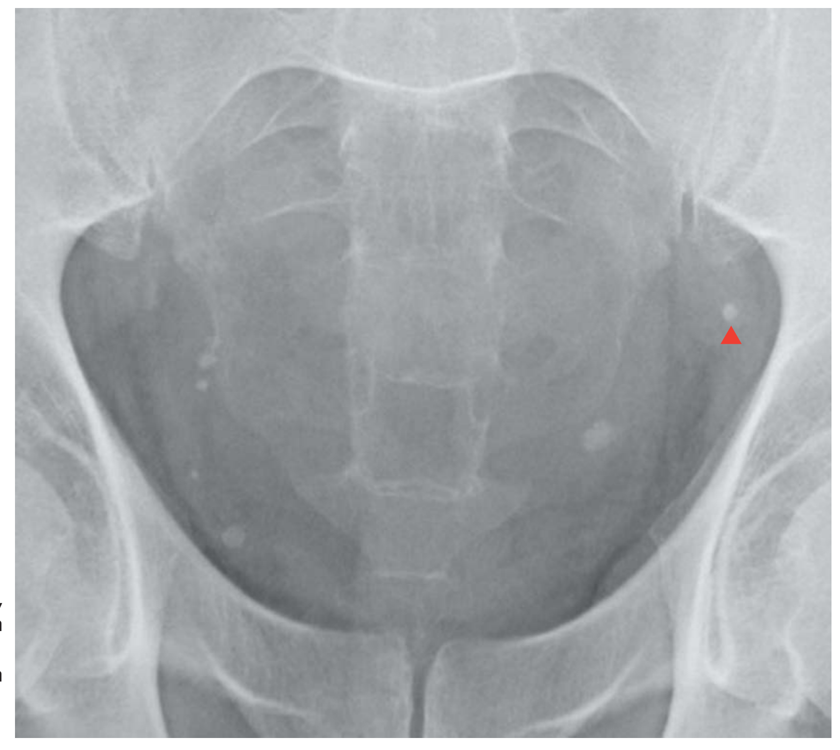


FIGURA 1-54 Flebolitos, radiografía

Esta radiografía simple de abdomen pone de manifiesto múltiples densidades (▲) pequeñas, aisladas y brillantes en la pelvis. Se trata de flebolitos, o pequeñas calcificaciones venosas que constituyen un hallazgo relativamente común en los adultos de mediana edad y los ancianos. Los flebolitos carecen de significación, aparte de que deben distinguirse de otros objetos, como los cálculos de la vía urinaria.

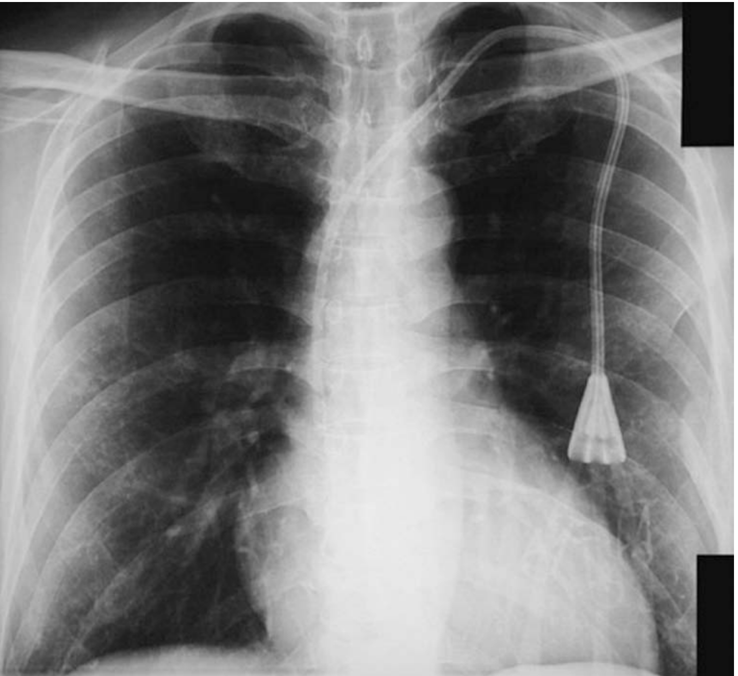


FIGURA 1-55 Catéter vascular central, radiografía

Esta radiografía de tórax pone de manifiesto la posición apropiada de una vía central insertada a través de la vena subclavia derecha, de donde pasa a la vena cava superior y la aurícula derecha. Una vía central sirve para monitorizar el estado de los líquidos del paciente y su función cardíaca.

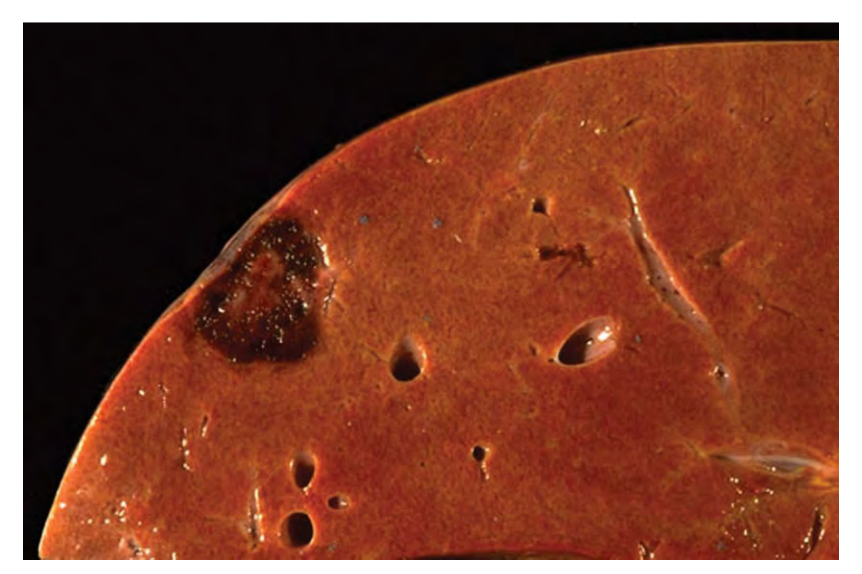


FIGURA 1-56 Hemangioma, vista macroscópica

Este hemangioma benigno está situado inmediatamente por debajo de la cápsula hepática. Aproximadamente 1 de cada 50 individuos presenta esta neoplasia hepática que, de forma característica, es tan sólo un hallazgo incidental. En la mayoría de los casos el diámetro es de 1 cm o menor, y a veces pueden ser múltiples. Los hemangiomas son neoplasias corrientes en la edad pediátrica y pueden manifestarse ya en el nacimiento. Un tercio de todos los hemangiomas se localizan en el hígado, siendo improbable la transformación maligna.

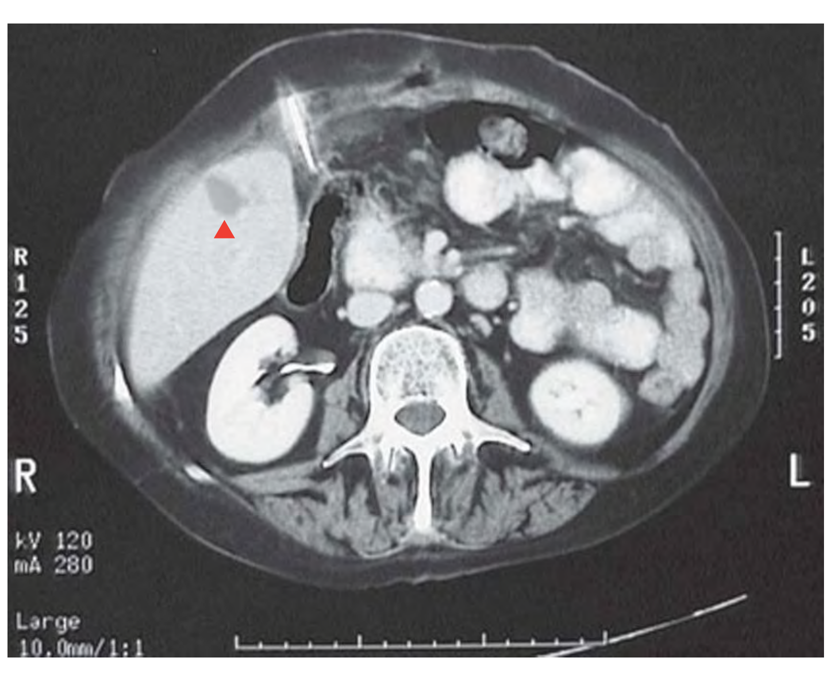


FIGURA 1-57 Hemangioma, tomografía computarizada

En esta TC del abdomen, la porción inferior del lóbulo hepático derecho presenta una lesión (▲) de pequeño tamaño, de bordes redondeados y atenuación disminuida en comparación con el parénquima hepático adyacente, compatible con hemangioma. Un hemangioma pequeño constituye un hallazgo incidental que muy raramente tiene significación clínica.



FIGURA 1-58 Hemangioma congénito, vista macroscópica

Aquí se muestra la extremidad inferior izquierda a las 19 semanas de gestación. También puede observarse una masa en la región pélvica del feto. Una masa roja e irregular, de gran tamaño, desciende por la extremidad desde la pelvis. Se trata de un hemangioma congénito. Aunque era benigno desde el punto de vista histológico, el gran tamaño de esta neoplasia, con aumento del flujo vascular, provocó insuficiencia cardíaca congestiva y la muerte del feto.

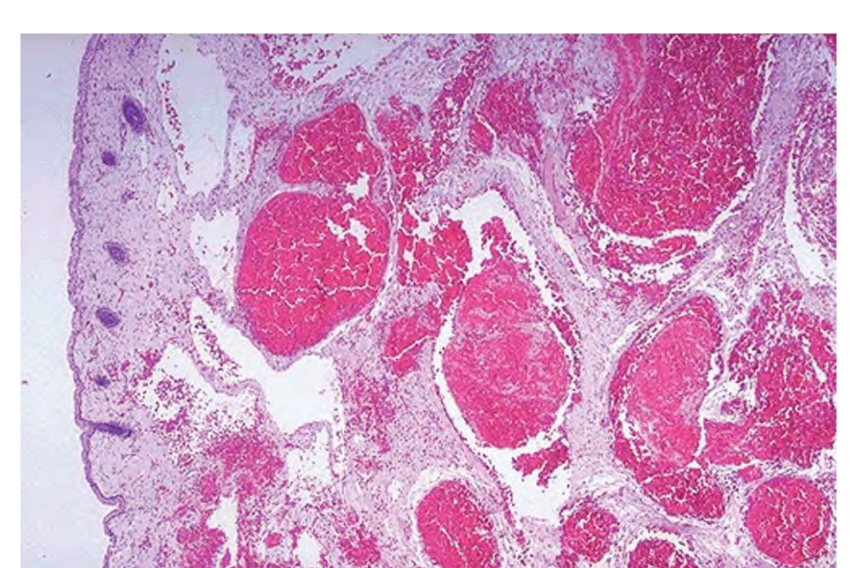


FIGURA 1-59 Hemangioma, vista microscópica

A la izquierda, bajo la superficie de la piel, hay abundantes canales vasculares de gran tamaño repletos de abundantes hematíes. Se trata de un hemangioma cavernoso con grandes espacios vasculares dilatados que se extienden al tejido adiposo subyacente. Un hemangioma también puede manifestarse en la piel mediante un pequeño «lunar» rojizo, redondeado y elevado. Los canales vasculares, que pueden variar en forma y tamaño, se hallan revestidos por células endoteliales aplanadas. Estas lesiones parecen cambiar poco o nada con el tiempo y han estado presentes desde que el paciente puede recordar. El hemangioma capilar tiene canales vasculares más pequeños; es más frecuente en la piel y puede crecer rápidamente en la infancia, antes de experimentar regresión.



FIGURA 1-60 Linfangioma congénito, vista macroscópica

Se trata de una masa de gran tamaño que afecta a la porción superior del brazo izquierdo y la parte izquierda del tórax de este feto de 18 semanas de gestación. Esta neoplasia congénita se compone de canales vasculares irregulares que recuerdan a los linfáticos (linfangioma). Los linfangiomas de pequeño tamaño son hallazgos incidentales, pero los de mayor tamaño pueden producir un efecto de masa y ser difíciles de extirpar ya que, aunque sean benignos desde el punto de vista histológico, no tienen márgenes distintivos y pueden infiltrar las partes blandas de la vecindad.

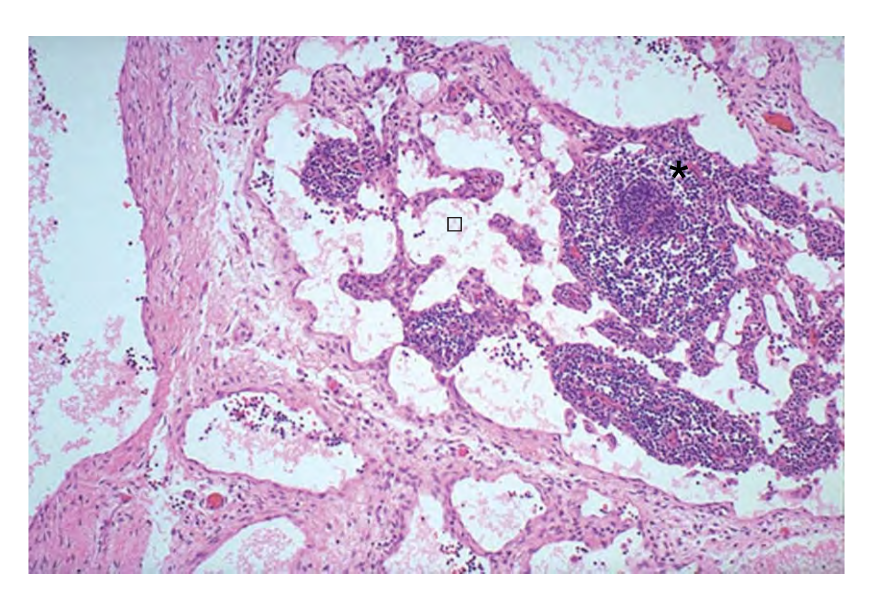


FIGURA 1-61 Linfangioma, vista microscópica

Estos espacios linfáticos (□) grandes e irregulares se hallan revestidos por un fino endotelio. Obsérvese la ausencia de hematíes en estos canales vasculares. La estroma adyacente tiene nódulos linfoides (*). Los linfangiomas que aparecen en niños tienden a afectar a las regiones de la cabeza, cuello y tórax. El higroma quístico, formado por canales linfáticos cavernosos, es una lesión pediátrica de la cabeza, cuello o parte superior del tórax; una variante de higroma quístico se asocia a la monosomía X (síndrome de Turner).

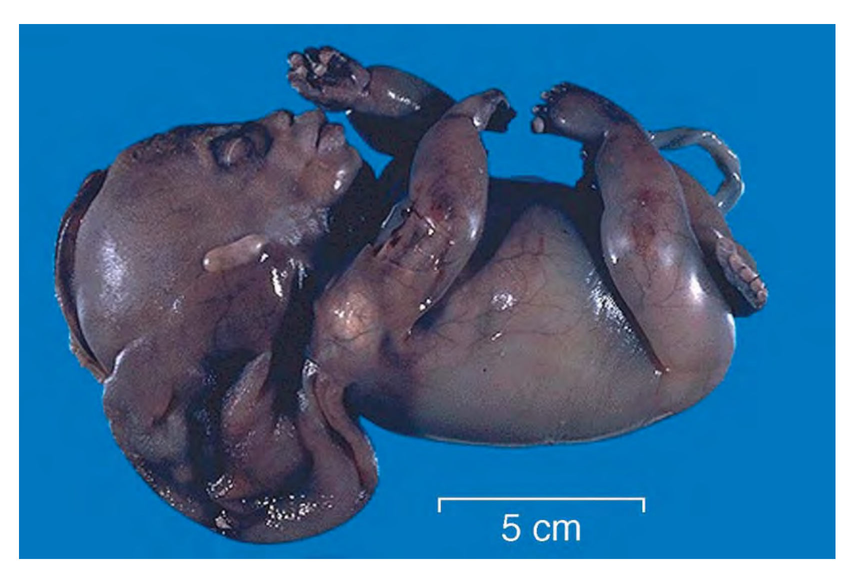


FIGURA 1-62 Higroma quístico, vista macroscópica

Un rasgo muy característico de un feto con monosomía X (síndrome de Turner, con un cariotipo 45, X de disgenesia gonadal) es el «higroma quístico» de la región posterior del cuello. Esta lesión no es una auténtica neoplasia, sino que representa un fallo del desarrollo de los linfáticos, que no se forman ni drenan de forma apropiada. Ésta es la estructura que con el tiempo da lugar a las membranas presentes en el cuello *(web neck)* de las pacientes con síndrome de Turner. Obsérvese el color gris por muerte intrauterina prolongada de este feto de 18 semanas. Desde el punto de vista microscópico, el higroma quístico está formado por espacios linfáticos dilatados e irregulares en las partes blandas de la región posterior del cuello.



FIGURA 1-63 Sarcoma de Kaposi, vista macroscópica

Si bien había formas endémicas de sarcoma de Kaposi (SK) antes de la epidemia de sida, éstas eran infrecuentes. La forma epidémica de SK asociada al sida en general aparece en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, y es rara en otros grupos de riesgo para la infección por VIH. El factor de riesgo para el SK es la infección por herpesvirus humano 8 (HHV-8), conocido como herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV), que puede transmitirse sexualmente. La seroprevalencia de HHV-8 es del 5 al 10% en la población general, pero del 20 al 70% en las poblaciones homosexuales. Las lesiones pueden comenzar como pequeñas placas de coloración roja o rojo-púrpura en una o varias áreas de la piel. Con el tiempo, las lesiones pueden hacerse nodulares y más grandes y numerosas. En los pacientes positivos para VIH, el SK es diagnóstico de sida. El uso de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART) disminuye de forma notable la incidencia de SK.

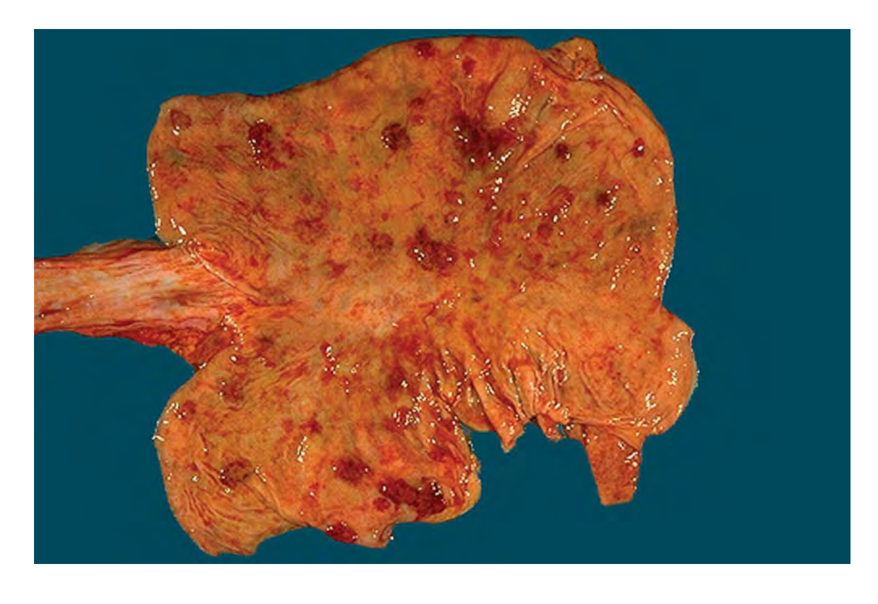


FIGURA 1-64 Sarcoma de Kaposi, vista macroscópica

En el sida es frecuente la afectación visceral por SK. Aquí se muestran múltiples nódulos de la mucosa gástrica. Las lesiones raramente son lo suficientemente grandes como para causar obstrucción del tubo digestivo, pero pueden sangrar. La afectación pulmonar por SK puede producir neumopatía restrictiva.

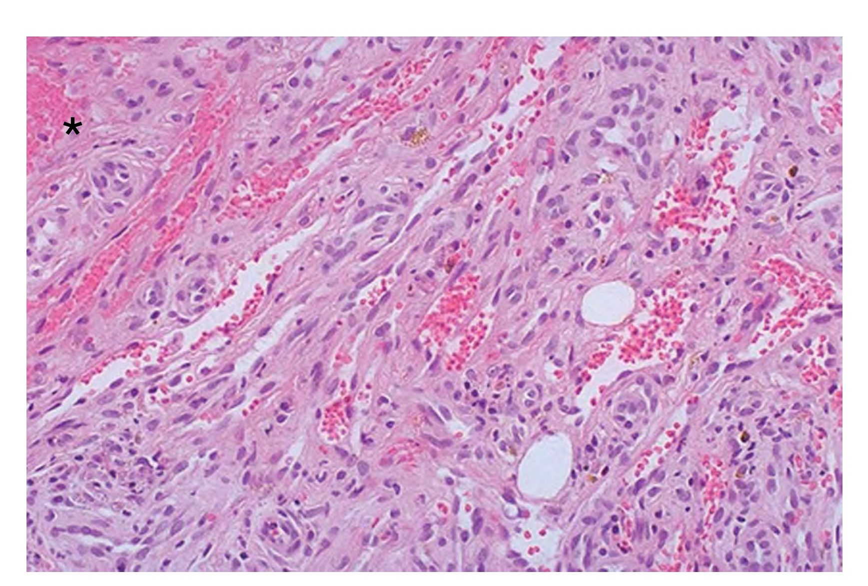


FIGURA 1-65 Sarcoma de Kaposi, vista microscópica

El SK consiste en un área mal definida de espacios vasculares irregulares, con forma de hendidura, que se hallan revestidos por células fusiformes pleomorfas. En la neoplasia se observan áreas de hemorragia (*), que son responsables del color rojo o púrpura apreciable en el examen macroscópico. En los pacientes con sida, el SK tiene una probabilidad alta (75%) de afectar también a órganos viscerales como el pulmón y el tubo digestivo.

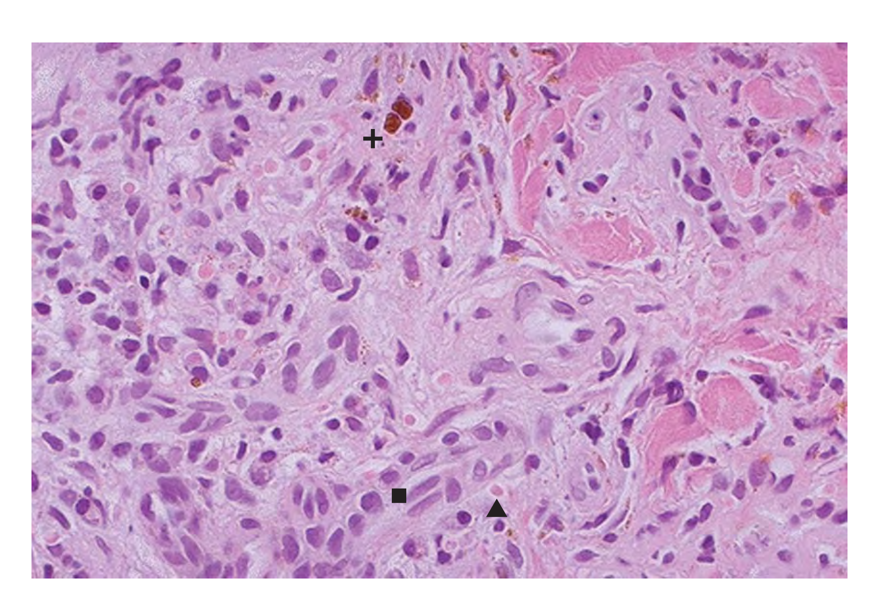


FIGURA 1-66 Sarcoma de Kaposi, vista microscópica

Aquí se muestran las células endoteliales atípicas (■) del SK, que revisten espacios vasculares irregulares. De forma característica, las lesiones contienen depósitos de gránulos de hemosiderina (+) y glóbulos hialinos de color rosa pálido (▲).

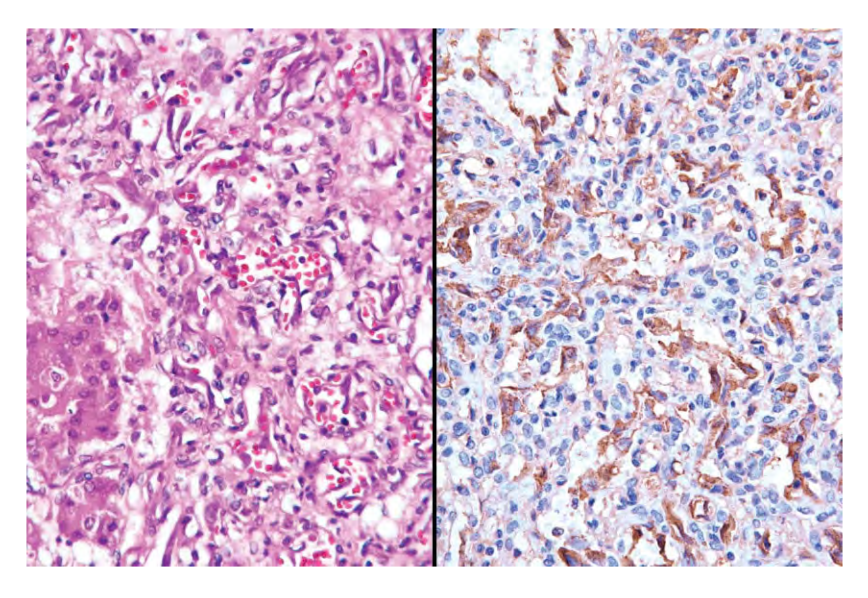


FIGURA 1-67 Hemangioendotelioma, vista microscópica

En los lactantes, este tumor puede aparecer en la piel y las vísceras como lesiones únicas o múltiples con finos canales vasculares que están bien formados y se apoyan en una estroma fibrosa. La tinción inmunohistoquímica para el antígeno relacionado con el factor VIII, visible en la ilustración derecha, es típica del endotelio que reviste los canales vasculares. También puede haber trombosis, calcificación, fibrosis y cambios mixoides. Las complicaciones incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, desarrollo inapropiado, ictericia e insuficiencia hepática. En los adultos, estos tumores de partes blandas con frecuencia afectan a venas de mediano y gran tamaño. Aunque la mayoría son localizados y se comportan de forma benigna, hasta el 40% recidivan y hasta el 30% metastatizan.



FIGURA 1-68 Angiosarcoma, vista macroscópica

Este angiosarcoma, que afecta a la piel y las partes blandas del brazo, duplicó su tamaño en 3 meses. Los sarcomas son a menudo muy agresivos. Los angiosarcomas se derivan de las células endoteliales, son raros y pueden surgir *de novo* o en el contexto del linfedema crónico. Muy raramente, el angiosarcoma hepático se asocia a la exposición ambiental al cloruro de polivinilo.

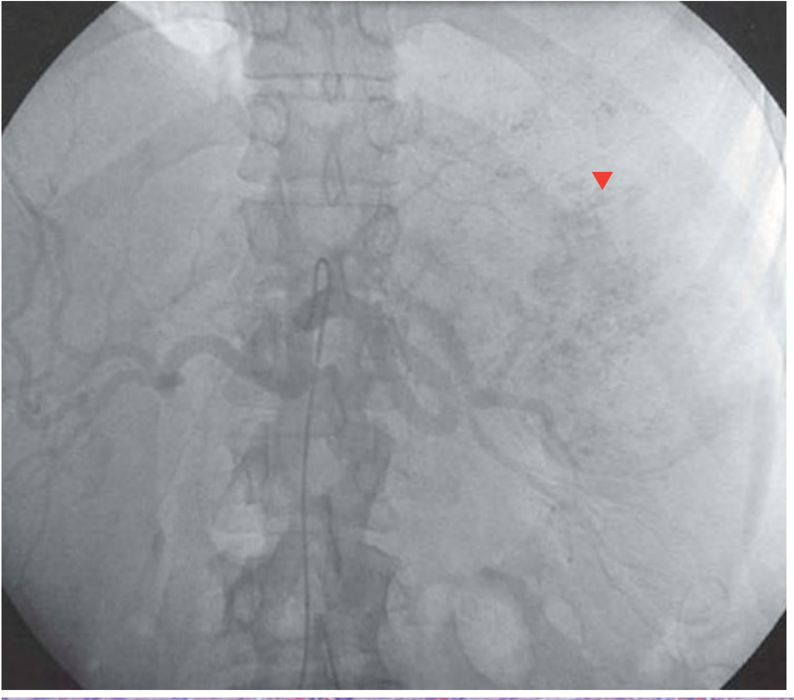


FIGURA 1-69 Angiosarcoma, angiograma

Después de la inyección de contraste en el tronco celíaco, esta imagen angiográfica pone de manifiesto una masa vascularizada (▼) que afecta al bazo.

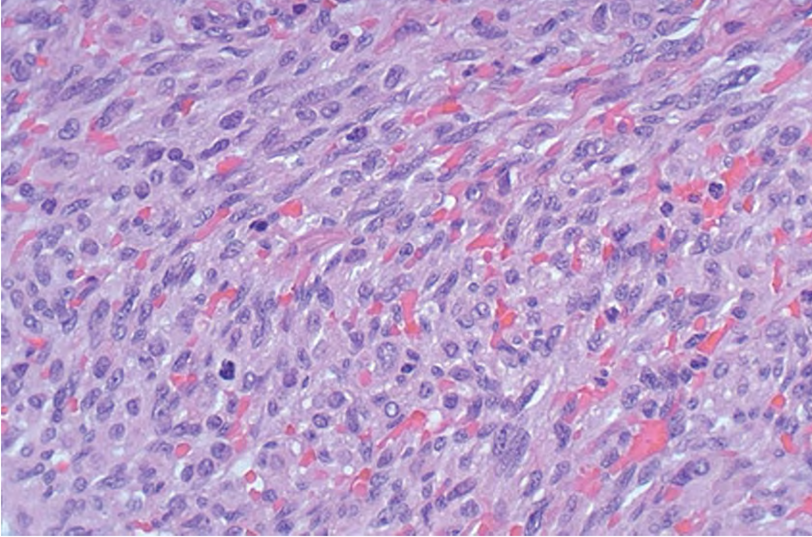


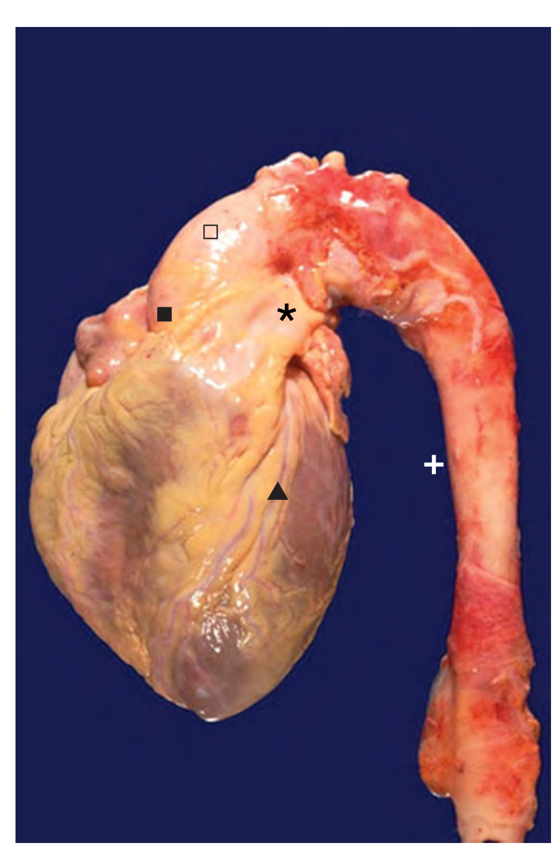
FIGURA 1-70 Angiosarcoma, vista microscópica

Las células atípicas del angiosarcoma pueden ser desde amplias y oblongadas hasta fusiformes. Se ven mitosis ocasionales. Hay muchos espacios vasculares pequeños e irregulares que se hallan repletos de sangre. Esta neoplasia tiene, globalmente, un mal pronóstico.

CAPÍTULO 2



Corazón



◄ **FIGURA 2-1 Corazón y aorta normales, vista macroscópica**

En esta vista anterior pueden apreciarse la raíz aórtica (■), el arco aórtico (□) y la aorta torácica (+). Está presente el tronco pulmonar (*). En la cara anterior del corazón se encuentra la arteria coronaria descendente anterior (▲). Obsérvese la superficie epicárdica, lisa y con tejido adiposo amarillento.

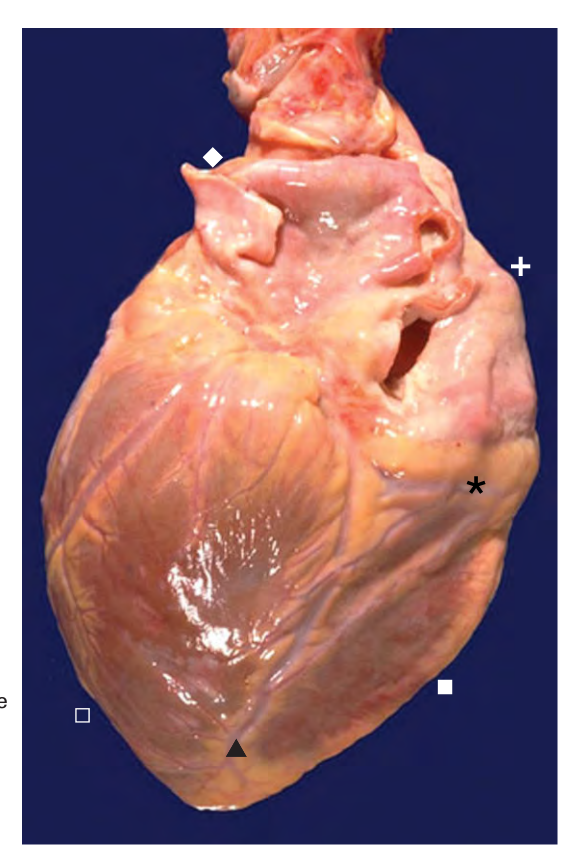
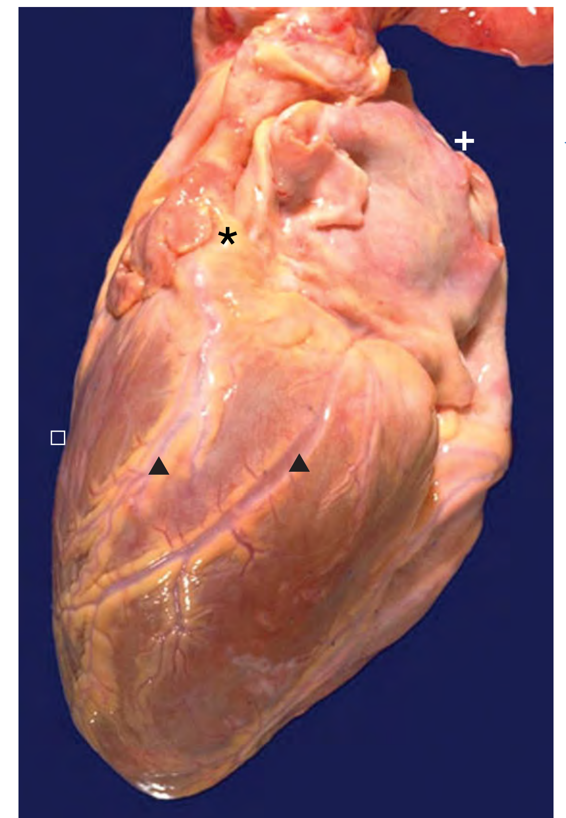


FIGURA 2-2 Corazón normal, vista macroscópica ►

En la cara posterior del corazón se encuentra la arteria coronaria derecha (*), que se convierte en la arteria descendente posterior (▲). Obsérvense los ventrículos derecho (■) e izquierdo (□), así como las aurículas derecha (+) e izquierda (◆).



◄ **FIGURA 2-3 Corazón normal, vista macroscópica**

Éste es el aspecto de la cara lateral izquierda del corazón, con la orejuela auricular izquierda (+) y el ventrículo izquierdo (□). De la arteria circunfleja (*) nacen las ramas marginales (▲). El corazón adulto normal pesa aproximadamente de 250 a 300 g en las mujeres y de 300 a 350 g en los hombres. El ventrículo izquierdo, cuyo grosor promedio es de 1,3 a 1,5 cm, es responsable del gasto cardíaco destinado a la circulación sistémica. El ventrículo derecho, con un grosor entre 0,3 y 0,5 cm, trabaja bajo una presión inferior y abastece a la circulación pulmonar.

La fracción de eyección (FE) es la cantidad de sangre expulsada desde el ventrículo izquierdo (VI) con cada latido cardíaco y normalmente es superior al 55%. La FE puede calcularse mediante un ecocardiograma, un ventriculograma izquierdo realizado durante una cateterización cardíaca, o un estudio nuclear denominado MUGA. El método para calcular la FE se basa en la valoración de las dimensiones del VI al final del período de contracción (sístole) y al final del período de relajación (diástole).

Gasto cardíaco = (volumen sistólico) × (ritmo cardíaco)

Índice cardíaco = (gasto cardíaco) / (superficie corporal)

Volumen sistólico = (volumen de la cavidad al final de la diástole) – (volumen de la cavidad al final de la sístole)

Fracción de eyección = ([volumen sistólico] / [volumen de la cavidad al final de la diástole]) × 100

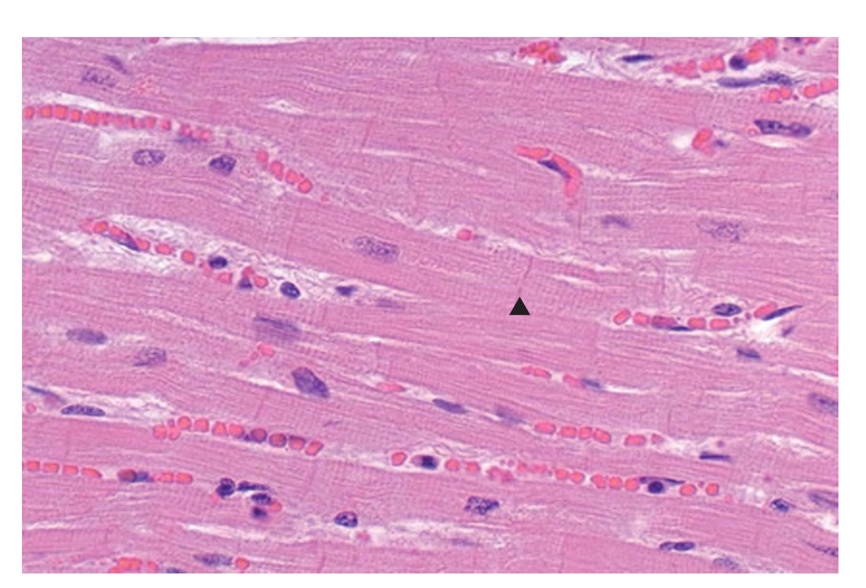


FIGURA 2-4 Miocardio normal, vista microscópica

El músculo cardíaco normal, en corte longitudinal, pone de manifiesto un sincitio de fibras miocárdicas (miocitos cardíacos) con núcleos de localización central. El músculo cardíaco es una forma de músculo estriado, con unidades contráctiles llamadas *sarcómeros* que contienen las proteínas contráctiles miosina y actina. Algunas de las fibras están cruzadas por discos intercalados (▲), que presentan una tenue coloración rosada oscura y forman acoplamientos mecánicos y eléctricos a través de uniones intercelulares. Se ven hematíes en fila india en los numerosos capilares situados entre las fibras miocárdicas.

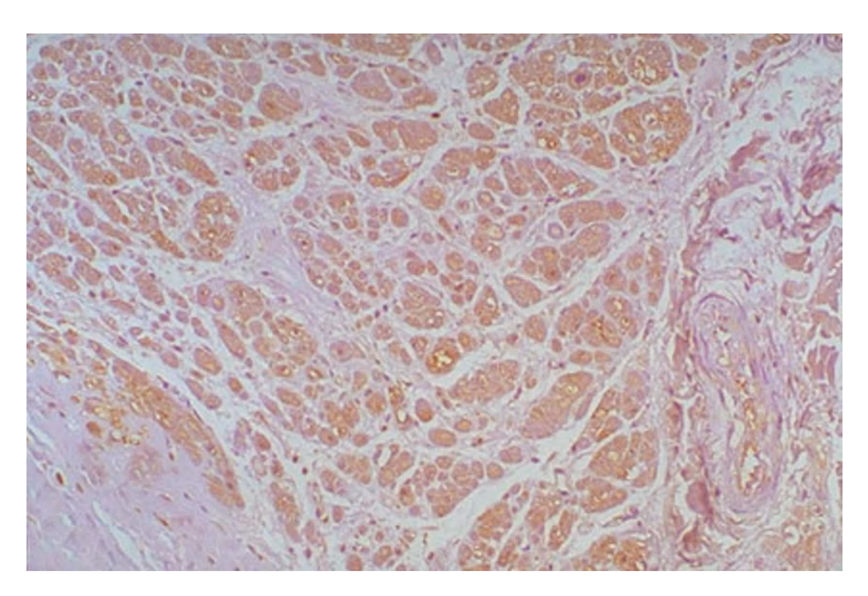


FIGURA 2-5 Sistema de conducción normal, vista microscópica

El sistema de conducción cardíaca, difícil de observar histológicamente en los humanos, consiste en fibras miocárdicas especializadas que conducen los impulsos eléctricos con más facilidad que las fibras miocárdicas circundantes. Los rasgos neurales de estas fibras son demostrables mediante la tinción inmunohistoquímica para S100, que aquí resalta el nódulo auriculoventricular (AV) en corte transversal. El marcapasos inicial del corazón es el nódulo sinoauricular (SA) de la aurícula derecha, y los miocitos conductores especializados propagan los pulsos de excitación, produciendo una onda de despolarización que atraviesa las aurículas y luego es conducida por el nódulo AV y el haz de His a los ventrículos.

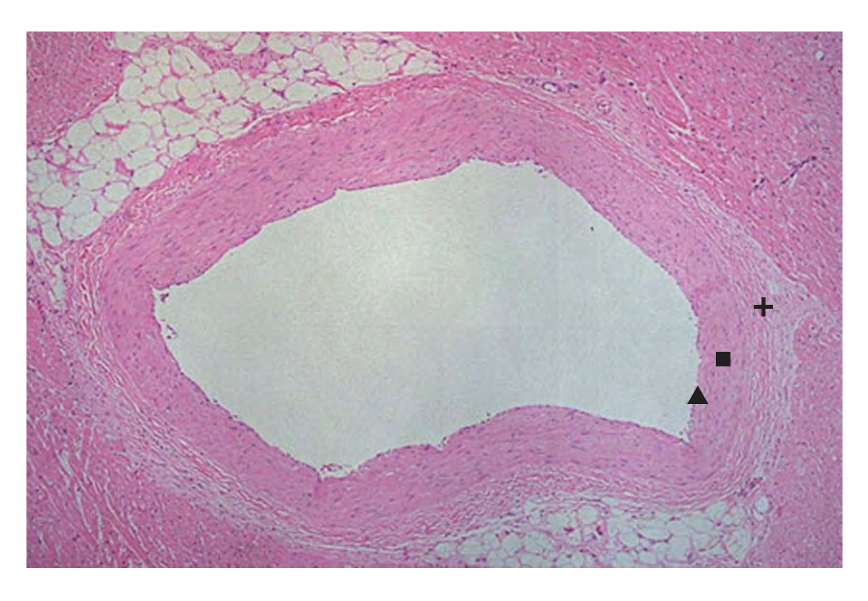


FIGURA 2-6 Arteria coronaria normal, vista macroscópica

Las tres ramas coronarias principales (descendiente izquierda anterior, circunfleja izquierda y coronaria derecha) suministran sangre al corazón. La íntima (▲) es normalmente tan delgada que es indistinta. La media (■), integrada por músculo liso, forma el grueso de la arteria. La adventicia (+) se sitúa por fuera de la media y se fusiona con el tejido adiposo y conectivo del epicardio circundante. Distalmente, las ramas principales de la arteria coronaria se bifurcan en ramas más pequeñas. Aquí se muestra una rama coronaria distal que tiene una luz prominente y es adyacente al miocardio. Estas arterias ancladas en el miocardio tienen menos probabilidad de sufrir turbulencias del flujo sanguíneo y de desarrollar aterosclerosis. La aterosclerosis tiende a desarrollarse en las porciones proximales de las arterias coronarias principales.

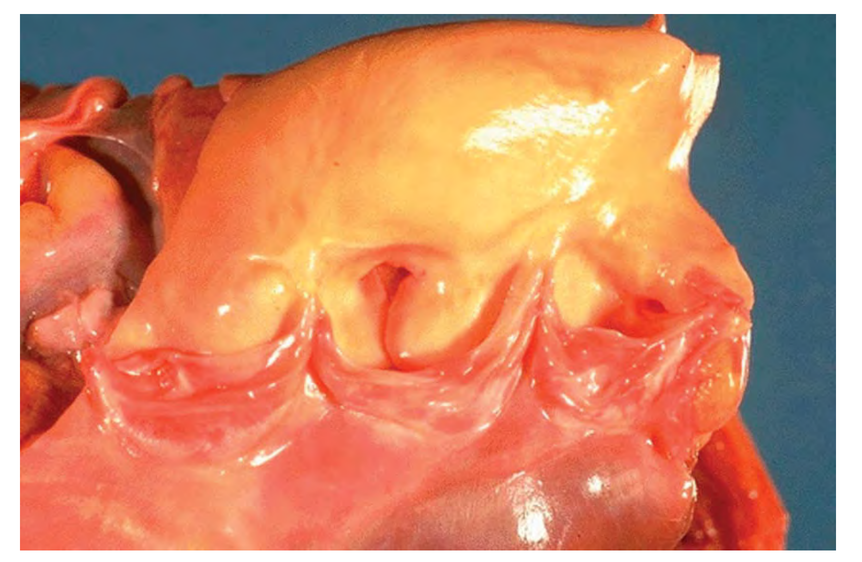


FIGURA 2-7 Válvula aórtica normal, vista macroscópica

La válvula aórtica, como la otra válvula semilunar —la válvula pulmonar—, tiene tres valvas finas y delicadas. Pueden verse los orificios de las arterias coronarias inmediatamente por encima de las valvas. El endocardio es liso y bajo él puede apreciarse el miocardio rojo-ladrillo. La aorta por encima de la válvula pone de manifiesto una íntima lisa, sin aterosclerosis.

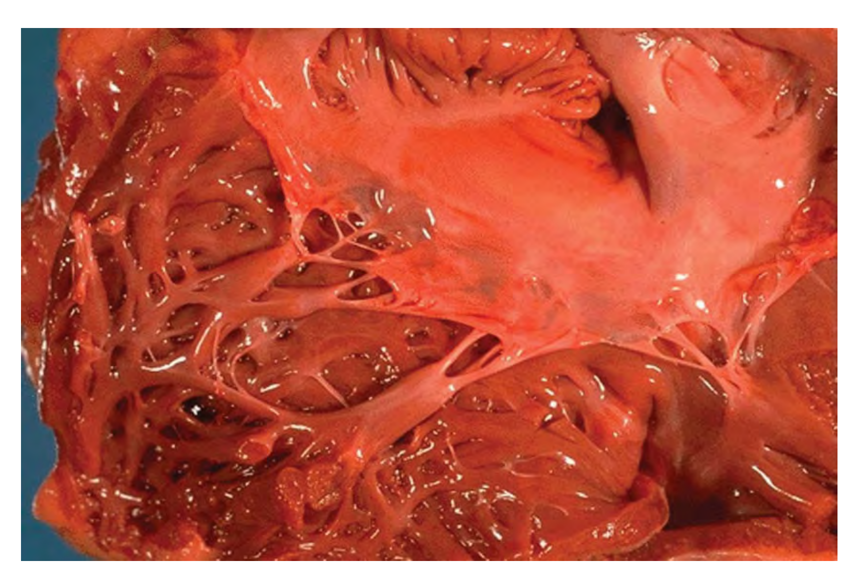


FIGURA 2-8 Válvula tricúspide normal, vista macroscópica

Las valvas de las válvulas auriculoventriculares (mitral y tricúspide) son finas y delicadas. Como en la válvula mitral, las valvas aquí mostradas tienen unas delgadas cuerdas tendinosas que anclan los bordes de la valva a los músculos papilares de la pared ventricular situada bajo la válvula. Por encima de la válvula se ve la aurícula derecha.

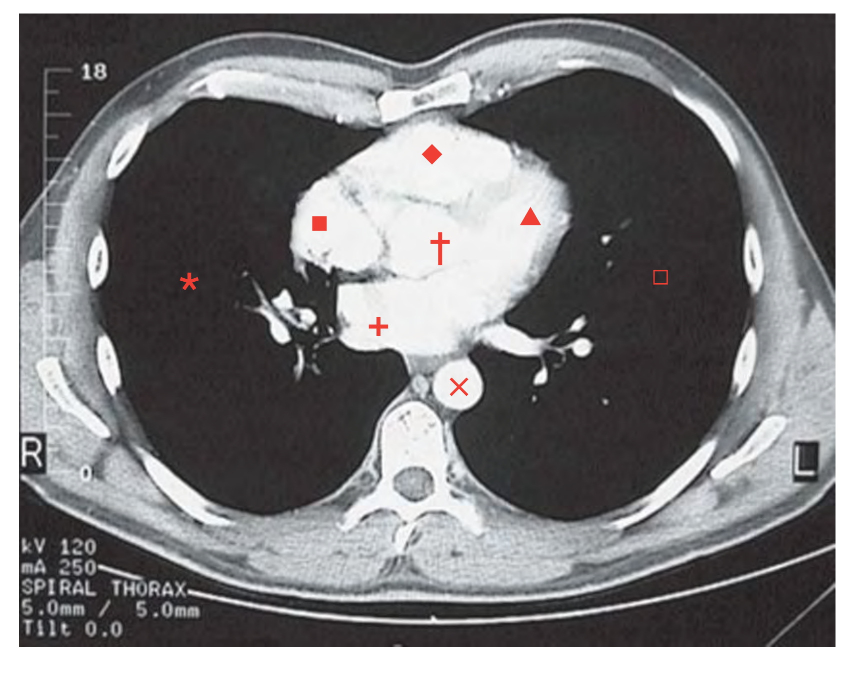


FIGURA 2-9 Corazón normal, tomografía computarizada

Esta TC normal del tórax en «ventana ósea» pone de manifiesto el pulmón derecho (*), el pulmón izquierdo (□), la aurícula derecha (■), el ventrículo derecho (◆), la aurícula izquierda (+), el ventrículo izquierdo (▲), la raíz aórtica (†) y la aorta descendente (×) en el tórax superior. Los pulmones, repletos de aire, presentan una atenuación (brillo) muy disminuida, consistente con «densidad aérea». La pared torácica es normal.

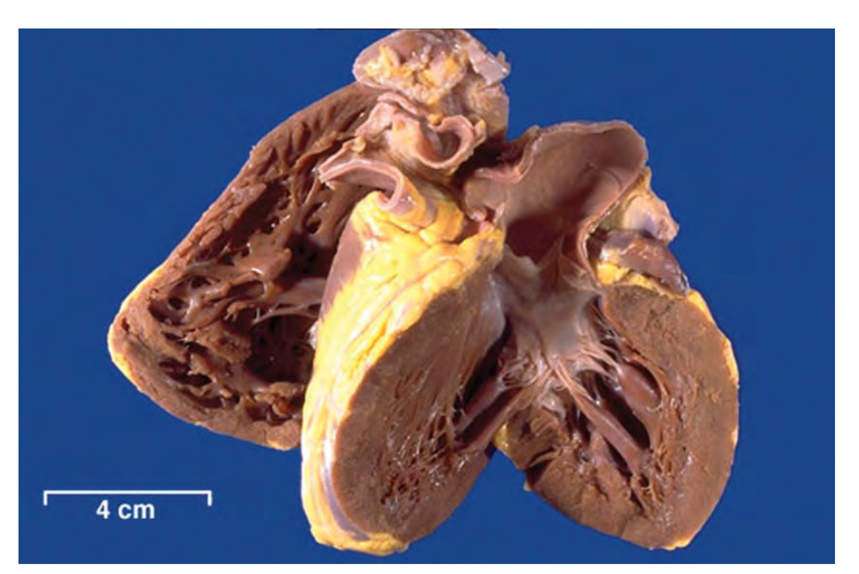


FIGURA 2-10 Atrofia parda, vista macroscópica

Prácticamente todas las enfermedades cardíacas producen cardiomegalia. Aquí se muestra un raro ejemplo de «atrofia parda», en la cual el corazón es pequeño, con un miocardio marrón-chocolate. En este proceso, que se ve favorecido por el envejecimiento y la malnutrición, hay deposición excesiva de lipocromo (lipofuscina) en las fibras miocárdicas mediante un mecanismo de autofagocitosis celular. Otro cambio que acompaña al envejecimiento es la degeneración basófila de los miocitos. En el envejecimiento normal hay un aumento de la cantidad de lipofuscina en el citoplasma de las fibras cardíacas, pero no en el grado que aquí se muestra.

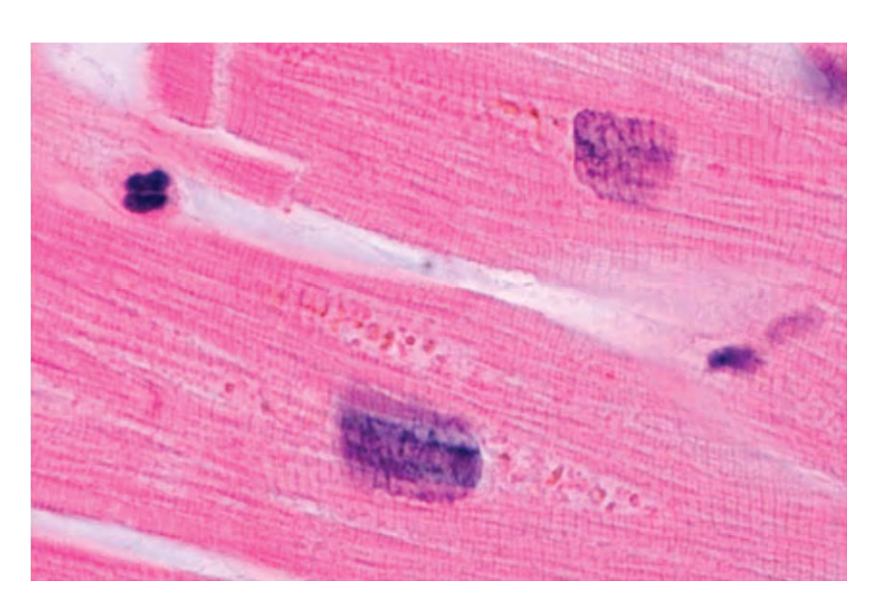


FIGURA 2-11 Lipofuscina, vista microscópica

Este pigmento, que es intracitoplasmático, finamente granular y marrón-dorado, y tiene una localización principalmente perinuclear en las fibras miocárdicas, es la lipofuscina (lipocromo). Se trata de un pigmento «de desgaste» *(wear-and-tear)* que representa restos de autofagocitosis y remodelamiento celular de larga duración asociados a la formación de radicales libres y peroxidación de los lípidos. Con la pequeña cantidad aquí observada, que aumenta con la edad, no se producen efectos patológicos significativos.

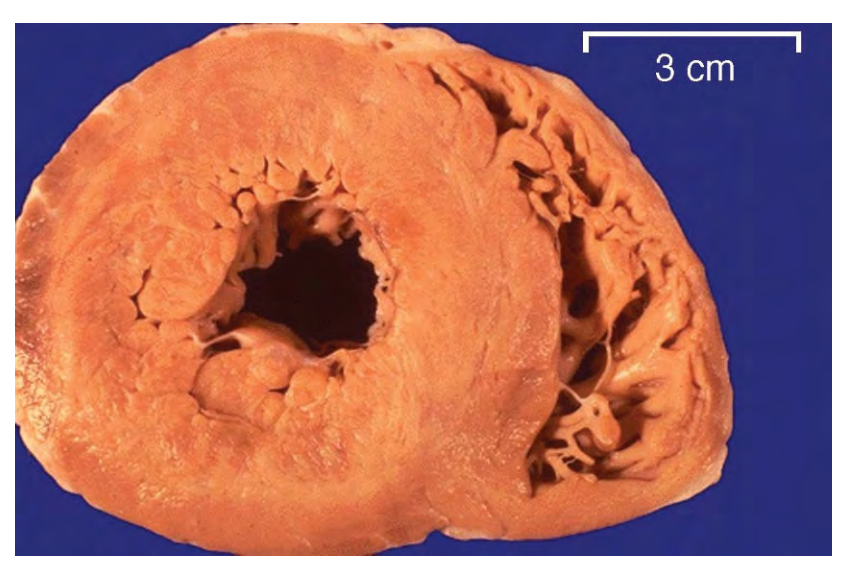


FIGURA 2-12 Hipertrofia cardíaca, vista macroscópica

Hay hipertrofia concéntrica prominente del ventrículo izquierdo. El número de fibras miocárdicas no aumenta, pero su tamaño sí que puede aumentar en respuesta a un incremento de la carga de trabajo, que provoca un engrosamiento pronunciado del ventrículo izquierdo. El aumento de la carga de presión por hipertensión sistémica es la causa más corriente de hipertrofia ventricular izquierda. El aumento de la carga de volumen por insuficiencia aórtica también puede producir hipertrofia. Un cierto grado de dilatación de las cavidades cardíacas también acompaña a la insuficiencia ventricular. Hay una disminución de la densidad de los capilares y un aumento del tejido fibroso, así como síntesis de proteínas anormales que predisponen a la insuficiencia cardíaca.

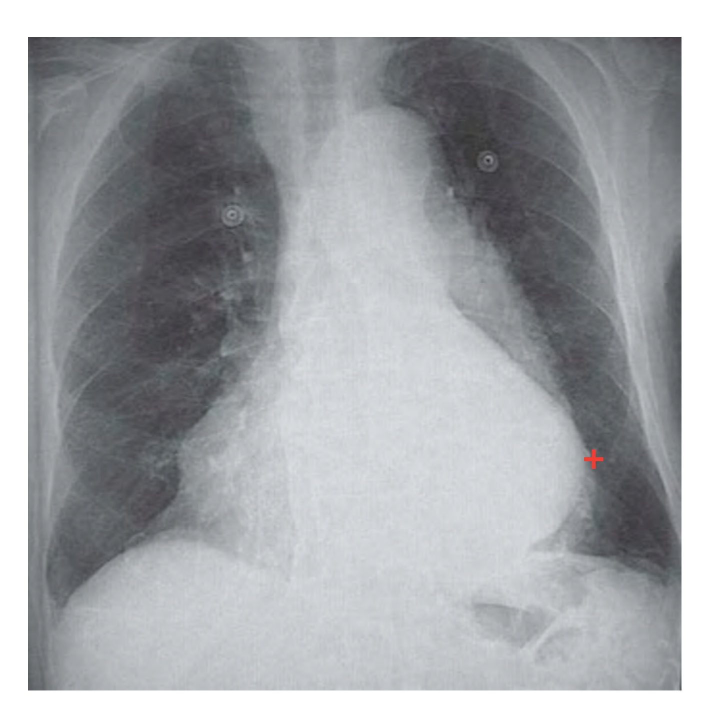


FIGURA 2-13 Cardiomegalia, radiografía

Esta radiografía de tórax pone de manifiesto una cardiomegalia pronunciada, con el borde del corazón izquierdo (+) muy desplazado hacia la izquierda. Normalmente, la sombra cardíaca ocupa en el tórax aproximadamente la mitad de la distancia entre un margen costal y el opuesto. La cardiomegalia puede ser secundaria a causas muy variables. La más corriente es la cardiopatía isquémica. Sin embargo, la hipertensión sistémica también constituye una causa frecuente. Las enfermedades intrínsecas del miocardio pueden producir miocardiopatía. La hipertensión pulmonar puede causar *cor pulmonale* con agrandamiento inicial del lado derecho. Con el tiempo, la insuficiencia ventricular izquierda o derecha lleva a la insuficiencia del ventrículo opuesto, y es más probable que la cardiomegalia sea global si el proceso es de larga duración.



FIGURA 2-14 Cardiomegalia, tomografía computarizada

Obsérvese el gran tamaño cardíaco, con el corazón izquierdo ocupando la mayor parte de la cavidad torácica, en este paciente con cardiomegalia. Tanto el ventrículo derecho (◆) como el izquierdo (■) se encuentran dilatados. En esta «ventana pulmonar», la trama intersticial de los pulmones es prominente.

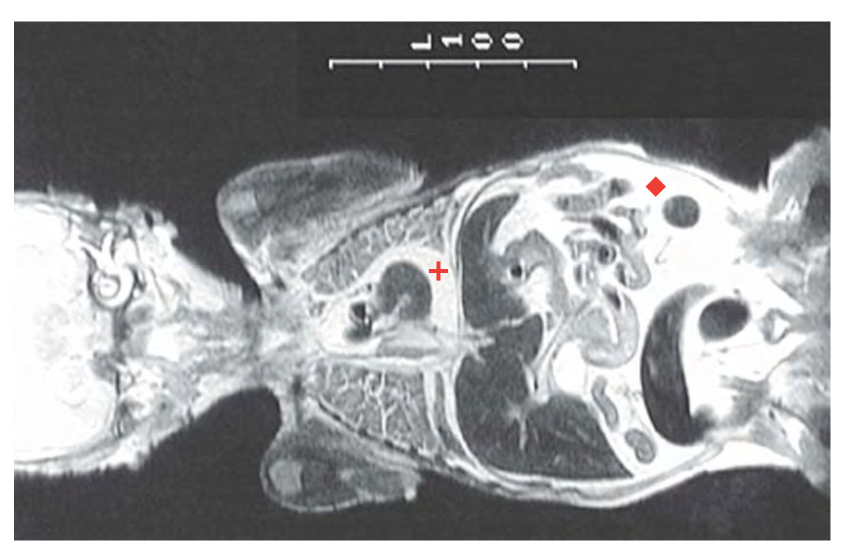


FIGURA 2-15 Insuficiencia cardíaca y derrames, resonancia magnética

Esta RM en T2 de un neonato en vista coronal pone de manifiesto un derrame (+) pericárdico brillante rodeando al corazón. También hay ascitis con líquido brillante (◆) rodeando a los órganos de la cavidad peritoneal. Estos derrames pueden asociarse a hidropesía, así como a insuficiencia cardíaca por anemia, infección y anomalías cardíacas congénitas.

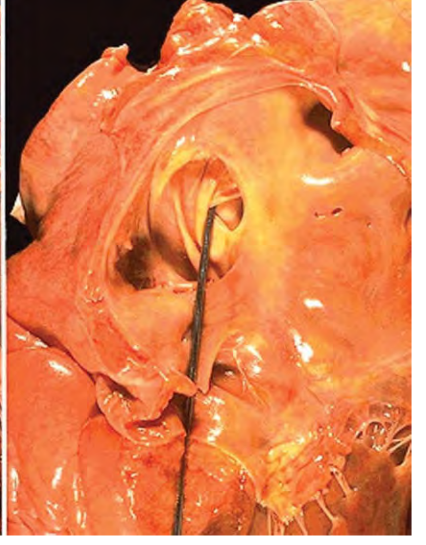



FIGURA 2-16 Foramen oval permeable, vista macroscópica

En la ilustración derecha se observa el foramen oval de un adulto, cuya permeabilidad se comprueba mediante una sonda metálica que levanta el *septum secundum* y pone de manifiesto la abertura anormal. Normalmente, la presión arterial izquierda mantiene el foramen cerrado, pero si la presión arterial derecha se eleva por hipertensión pulmonar (como en el caso de una embolia pulmonar), el foramen puede abrirse e incluso permitir que un trombo circule desde el lado derecho hasta el izquierdo. Se trata entonces de un *émbolo paradójico*, que es raro (visible en la ilustración izquierda), y se denomina así porque un tromboémbolo originado en la circulación venosa puede trasladarse a la circulación sistémica.



FIGURA 2-17 Defecto del tabique auricular, vista macroscópica

Este gran defecto del tabique auricular (DTA) con cortocircuito izquierda-derecha produjo hipertensión pulmonar. El aumento de las presiones arteriales pulmonares hizo que, a la larga, se invirtiese el cortocircuito y se convirtiese en derecha-izquierda, causando una hipertrofia pronunciada del ventrículo derecho. Este resultado de un defecto septal se conoce como complejo de Eisenmenger. En la parte inferior izquierda, el dedo del explorador sostiene, por debajo de la válvula tricúspide, la pared libre del ventrículo derecho, que se encuentra muy engrosada, en tanto que el dedo de la derecha sostiene el tabique interventricular por debajo de la válvula mitral. Como en este caso, aproximadamente el 90% de los DTA son defectos del *ostium secundum*. Los defectos del *ostium primum* son responsables del 5% de los DTA y a menudo se asocian a una hendidura de la valva mitral anterior. El resto son defectos del seno venoso cerca de la entrada de la vena cava superior.

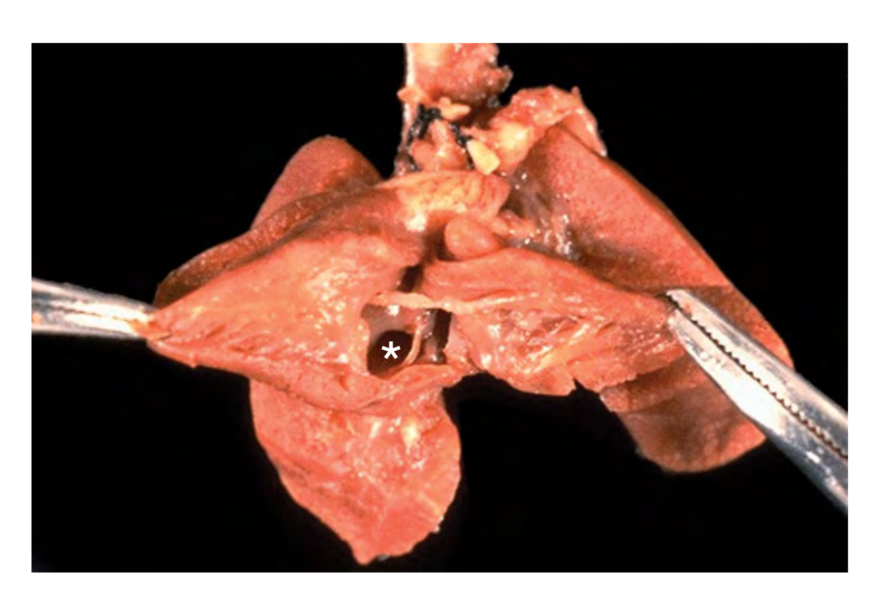


FIGURA 2-18 Defecto del tabique ventricular, vista macroscópica

Este corazón, procedente de la autopsia de un prematuro nacido muerto con una anomalía cromosómica y múltiples anomalías congénitas, pone de manifiesto un gran defecto del septo ventricular (DTV) (*). Sin embargo, un tercio de los DTV se presentan como defectos aislados, sin anomalías acompañantes. Este DTV se localiza en el tabique membranoso, al igual que el 90% de los DTV, mientras que el 10% afecta al tabique muscular interventricular. Aproximadamente la mitad de los DTV pequeños pueden cerrarse con el tiempo. Un DTV grande puede producir un cortocircuito izquierda-derecha significativo, con insuficiencia cardíaca resultante. Los DTV aumentan el riesgo de endocarditis. Si un DTV grande no se corrige mediante cirugía, el cortocircuito provoca hipertensión pulmonar con *cor pulmonale* y, a la larga, inversión del cortocircuito, que se convierte en derecha-izquierda (complejo de Eisenmenger).

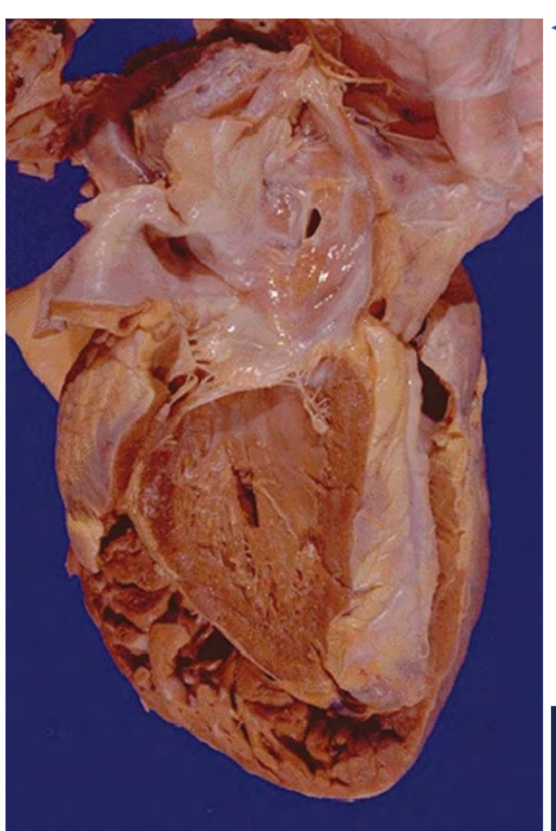


FIGURA 2-19 Defecto del tabique auricular y defecto del tabique ventricular, vista macroscópica

Aquí se muestra un corazón con un DTA y un DTV muscular. El corazón está abierto en su parte izquierda, con la pared libre del ventrículo izquierdo reflejada hacia arriba. Los DTV pequeños tales como éste no producen cortocircuitos izquierda-derecha significativos, pero aumentan el riesgo de endocarditis infecciosa y a menudo se ausculta un soplo holosistólico.

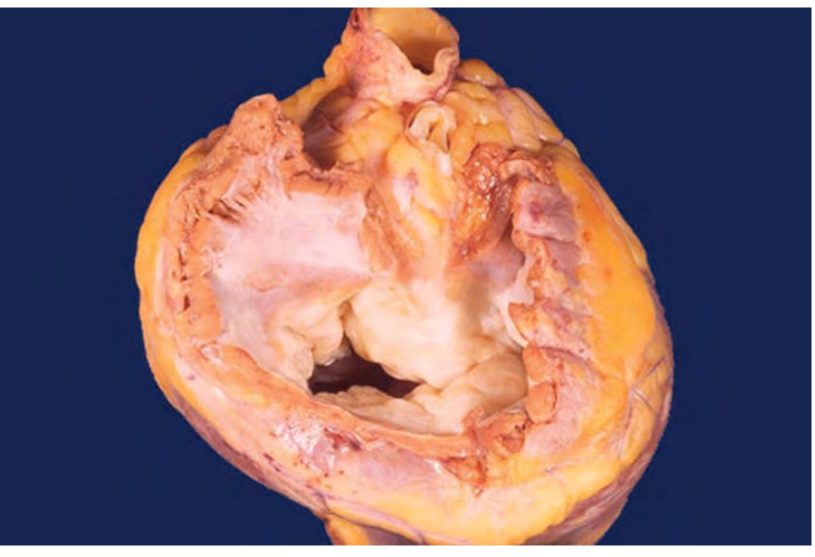


FIGURA 2-20 Defecto del almohadillado endocárdico, vista macroscópica

Defecto grave del almohadillado endocárdico, en el que hay una gran válvula auriculoventricular única, vista desde arriba, que separa un ventrículo único de una aurícula también única. Este paciente pudo sobrevivir con un corazón de dos cavidades porque un pequeño tabique interventricular residual proporcionó una cierta dirección al flujo de sangre oxigenada y no oxigenada, y también a causa de la estenosis pulmonar, que protegió a los pulmones del cortocircuito. (Éste es un corazón explantado procedente de un procedimiento de trasplante cardíaco, por lo que está ausente la mayor parte de las aurículas.)

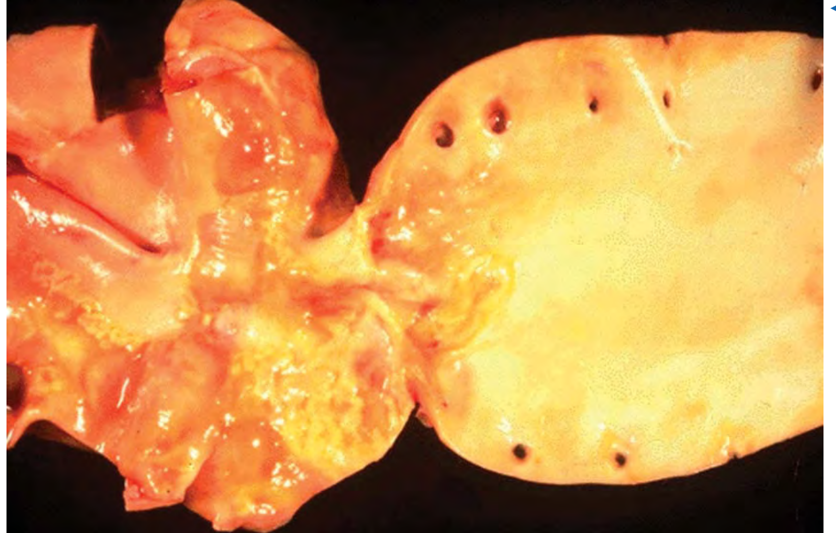


FIGURA 2-21 Coartación aórtica, vista macroscópica

Esta aorta de adulto está abierta longitudinalmente y pone de manifiesto una coartación. En la región de la estenosis aórtica hay un aumento de la turbulencia que ha provocado una acentuación de la aterosclerosis. La frecuencia en los hombres es el doble que en las mujeres. Sin embargo, la coartación es un rasgo común de la monosomía X (síndrome de Turner). La clasificación de la coartación tiene en cuenta la posición en relación con el conducto arterioso. La forma preductal, con hipoplasia tubular aórtica proximal, también se conoce como forma *infantil,* ya que los síntomas aparecen en la primera infancia. La forma posductal se hace sintomática más adelante, con hallazgos relacionados con la disminución del flujo sanguíneo de las extremidades inferiores, pero con hipertensión en la parte superior del cuerpo.

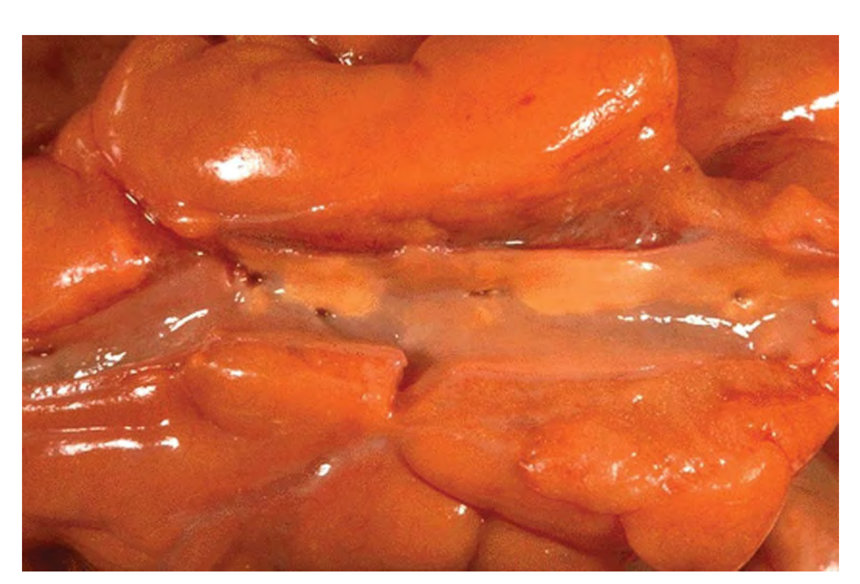


FIGURA 2-22 Aterosclerosis coronaria, vista macroscópica

Aquí se muestra un grado mínimo de aterosclerosis coronaria, con unas cuantas placas lipídicas amarillas en la íntima de una arteria coronaria abierta que discurre por la superficie epicárdica del corazón. Este grado de aterosclerosis no es suficiente para causar una estenosis luminal significativa, pero podría anunciar una aterosclerosis futura más grave si las placas continuasen creciendo. La aterosclerosis se inicia con la lesión e inflamación endotelial y la elaboración por los leucocitos de citocinas como el factor de necrosis tumoral, la interleucina-6 y el interferón-γ. Este proceso es estimulado mediante la captación por los macrófagos de colesterol LDL oxidado con niveles sanguíneos elevados.



FIGURA 2-23 Aterosclerosis coronaria, vista macroscópica

Estos cortes transversales de arteria coronaria descendente anterior ponen de manifiesto aterosclerosis con estenosis más pronunciada a la izquierda, que es la porción más proximal de esta arteria. La aterosclerosis es generalmente peor al inicio de una arteria coronaria, en los primeros centímetros, en los que es mayor la turbulencia del flujo. La turbulencia del flujo, si persiste durante muchos años, causa una lesión endotelial que favorece la inflamación con insudación de lípidos y la formación de ateromas.

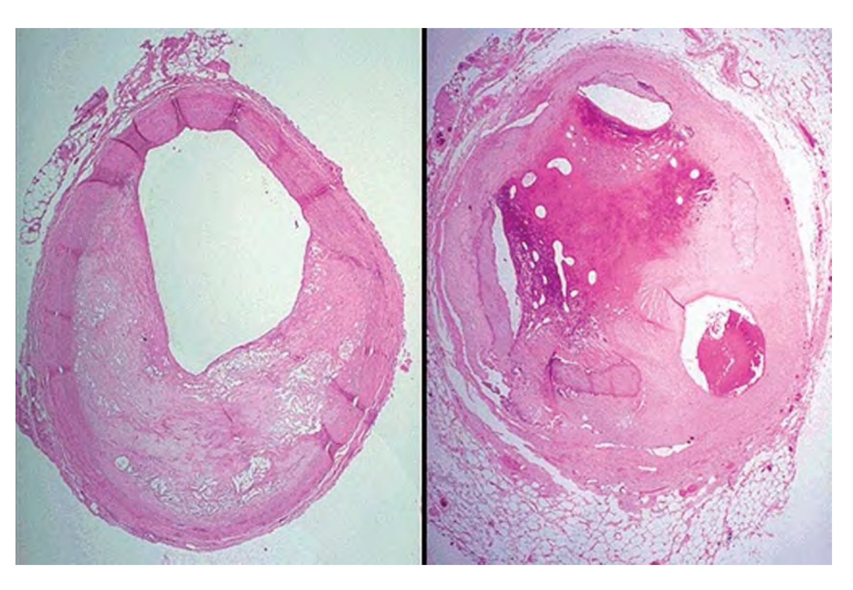


FIGURA 2-24 Aterosclerosis coronaria, vista microscópica

Aquí se muestra una aterosclerosis coronaria oclusiva. La arteria coronaria en la ilustración izquierda está estenosada del 60 al 70%, a punto de provocar angina, que sería precipitada por una vasoconstricción transitoria. Los síndromes coronarios agudos por isquemia pronunciada se presentan con más probabilidad cuando la estenosis luminal alcanza el 70%. En la arteria coronaria visible en la ilustración derecha se aprecia una inclusión aún más pronunciada, con evidencia de trombosis previa y de organización y recanalización del trombo, habiéndose originado tres pequeñas luces residuales.

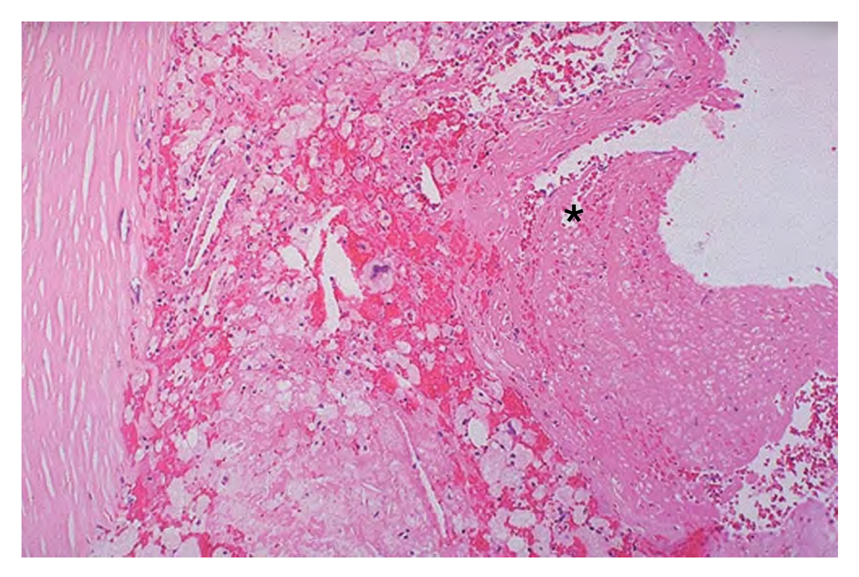


FIGURA 2-25 Aterosclerosis coronaria, vista microscópica

Esta placa ateromatosa en una arteria coronaria pone de manifiesto denudación del endotelio con desorganización de la placa y formación, mediante agregación plaquetaria, de un trombo (*) sobre la misma. Obsérvese la composición de la placa, con células espumosas, cristales de colesterol y áreas de hemorragia. Una placa de estas características, con formación rápida de un trombo sobre la misma, puede provocar un síndrome coronario agudo y cambios isquémicos. El primer signo de cardiopatía isquémica puede ser la angina de pecho, que es un complejo sintomático caracterizado por episodios agudos recidivantes de dolor torácico precordial. La aterosclerosis coronaria oclusiva aumenta el riesgo de infarto de miocardio.

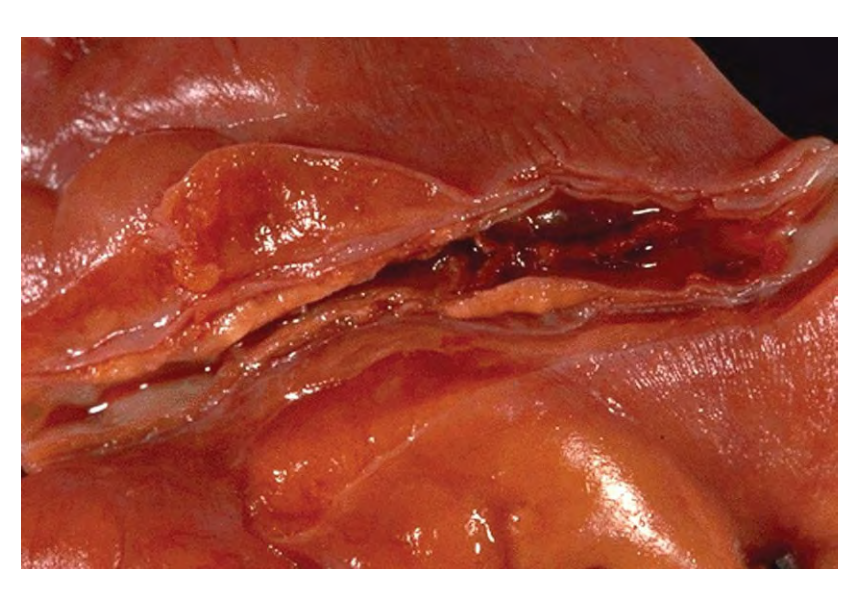


FIGURA 2-26 Trombosis coronaria, vista macroscópica

Esta trombosis coronaria es una de las complicaciones graves de la aterosclerosis, que aquí se muestra como paredes arteriales engrosadas con placas de color amarillo-marrón que estenosan la luz arterial. Se observa un trombo rojo oscuro que está situado en la arteria coronaria descendente anterior, abierta longitudinalmente. El trombo ocluye la luz y produce isquemia o infarto del miocardio irrigado por la arteria. Un posible resultado de la trombosis coronaria es la muerte súbita. Otras complicaciones incluyen las arritmias y la insuficiencia cardíaca congestiva.

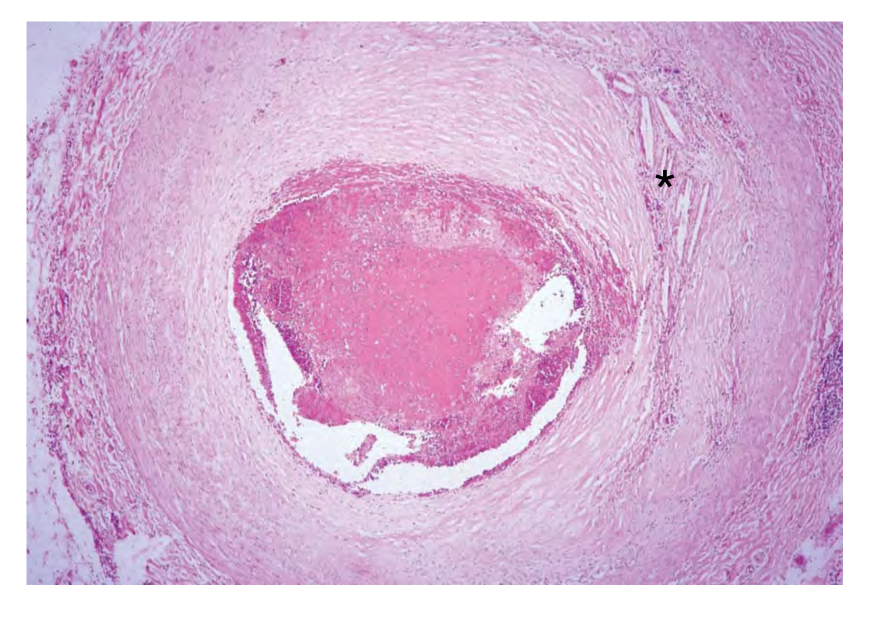


FIGURA 2-27 Trombosis coronaria, vista microscópica

Aquí se muestra una trombosis coronaria que ocluye casi completamente la pequeña luz residual de esta arteria coronaria, que ya se halla afectada por aterosclerosis grave. Obsérvese la proliferación fibrointimal (*), con cristales de colesterol. La lesión endotelial, con activación de las plaquetas, induce la trombosis. La toma de una pequeña dosis de aspirina cada día ayuda a reducir la función plaquetaria, haciendo que las plaquetas sean menos adhesivas y menos propensas a participar en fenómenos trombóticos.

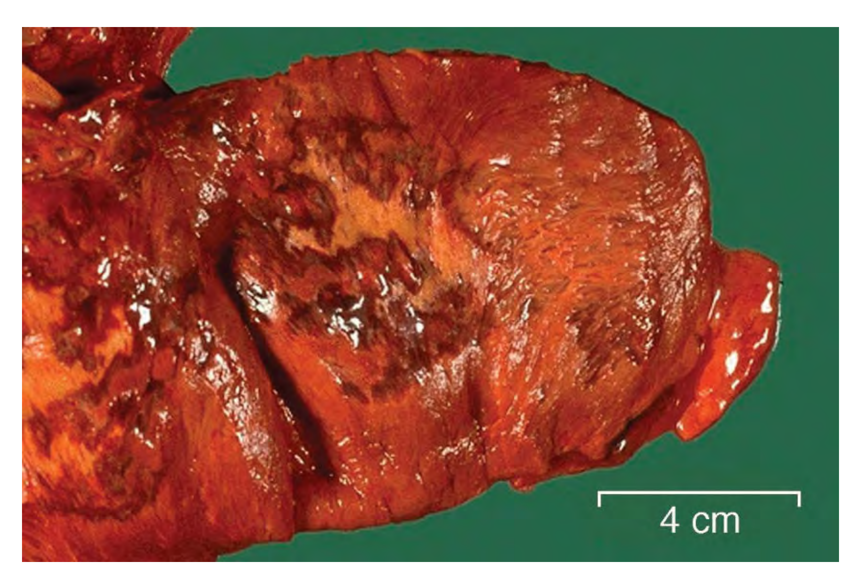


FIGURA 2-28 Infarto de miocardio, vista macroscópica

En la autopsia se ha cortado el tabique interventricular del corazón para poner de manifiesto un extenso infarto agudo de miocardio. El músculo muerto es marrón-amarillo y se halla circundado por un borde hiperémico. Este aspecto es característico de un infarto de 3 a 7 días de evolución. Las miofibras lesionadas liberan creatincinasa (CK) sérica, específicamente la isoenzima cardíaca, CK-MB, y troponina I, que comienzan a elevarse a las 3 o 4 h tras el fenómeno isquémico inicial. La CK-MB alcanza un máximo aproximadamente un día más tarde, para luego declinar hasta niveles insignificantes a los 3 días. Sin embargo, el nivel de troponina I continúa elevado de 10 a 14 días. La mioglobina sérica puede comenzar a aumentar a las 3 h tras el infarto miocárdico, pero no es específica del miocardio.



FIGURA 2-29 Infarto de miocardio, vista macroscópica

Este corte axial del corazón pone de manifiesto un gran infarto de miocardio que afecta a la pared anterior del ventrículo izquierdo y el tabique interventricular en la distribución de la arteria coronaria descendente anterior. Obsérvese el área amarillenta de necrosis, casi transmural, con un borde hiperémico. La gammagrafía pondría de manifiesto una reducción de la captación en esta región. Con un infarto de gran tamaño como éste, la ecocardiografía pondría de manifiesto una reducción de la movilidad de la pared ventricular y una disminución de la fracción de eyección.

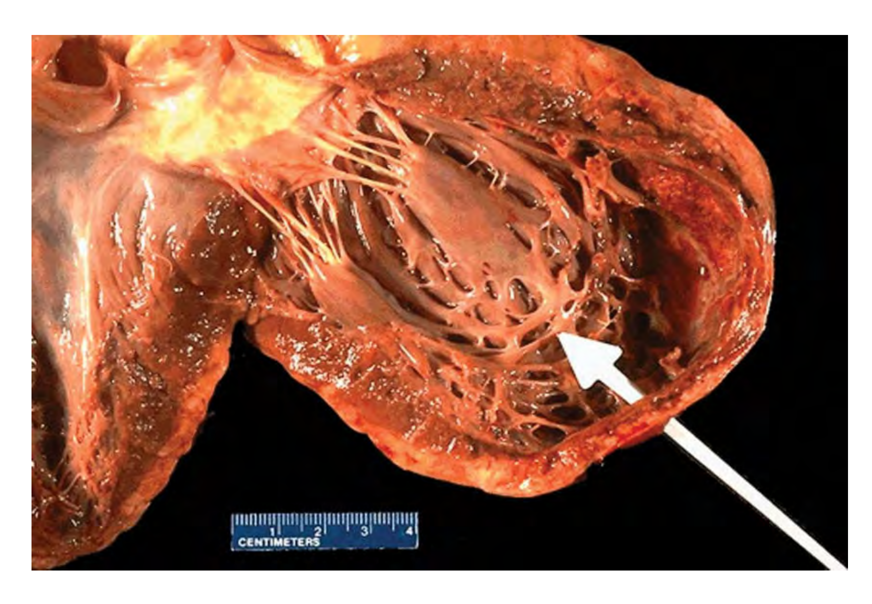


FIGURA 2-30 Infarto de miocardio, vista macroscópica

La flecha señala el punto de rotura del miocardio de la pared libre del ventrículo izquierdo en corte transversal. En este caso hubo un infarto de miocardio 3 semanas antes, lo que explica el adelgazamiento de la pared ventricular, y con posterioridad tuvo lugar otro infarto de miocardio que rompió la ya adelgazada pared ventricular 3 días más tarde. La válvula mitral y sus cuerdas tendinosas, así como los músculos papilares, ofrecen un aspecto normal. La rotura es más probable que se produzca de 3 a 7 días tras un infarto transmural, período en que el músculo necrótico está reblandecido y aún no se ha producido un grado significativo de organización con proliferación de capilares y fibroblastos.

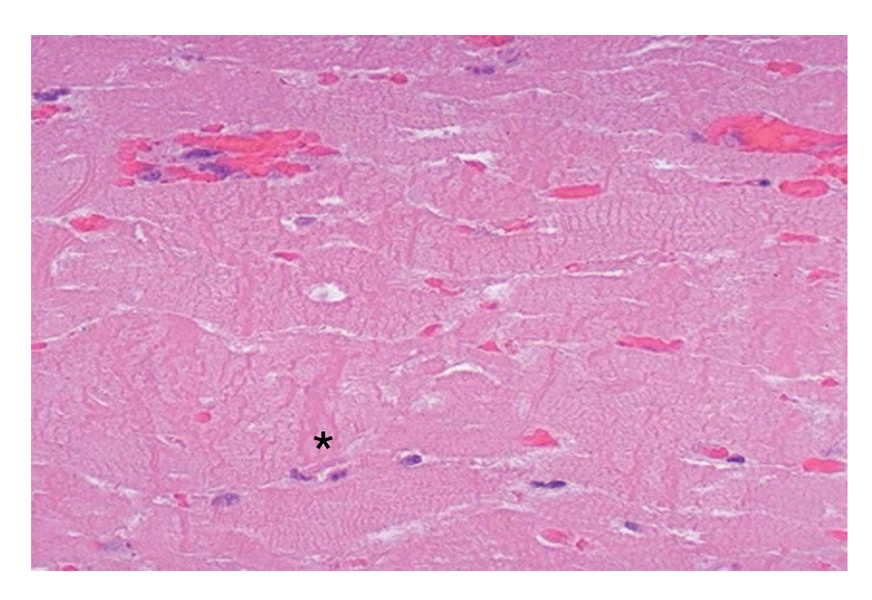


FIGURA 2-31 Infarto de miocardio, vista microscópica

El cambio histológico inicial del infarto de miocardio, apreciable en las primeras 24 h, es la necrosis en bandas de contracción. Las fibras miocárdicas comienzan a perder las estriaciones transversales y los núcleos no son claramente visibles en la mayoría de las células aquí presentes. Obsérvense las numerosas bandas de contracción (*) irregulares, onduladas y de color rosa oscuro, que cruzan las fibras. Los marcadores serológicos del infarto incluyen mioglobina, que es inespecífica, y CK-MB y troponina I, que son marcadores más específicos de lesión muscular cardíaca. El uso de agentes trombolíticos, la angioplastia coronaria transluminal percutánea y la derivación aortocoronaria son métodos que ayudan a restaurar el flujo sanguíneo y previenen la extensión de la lesión.

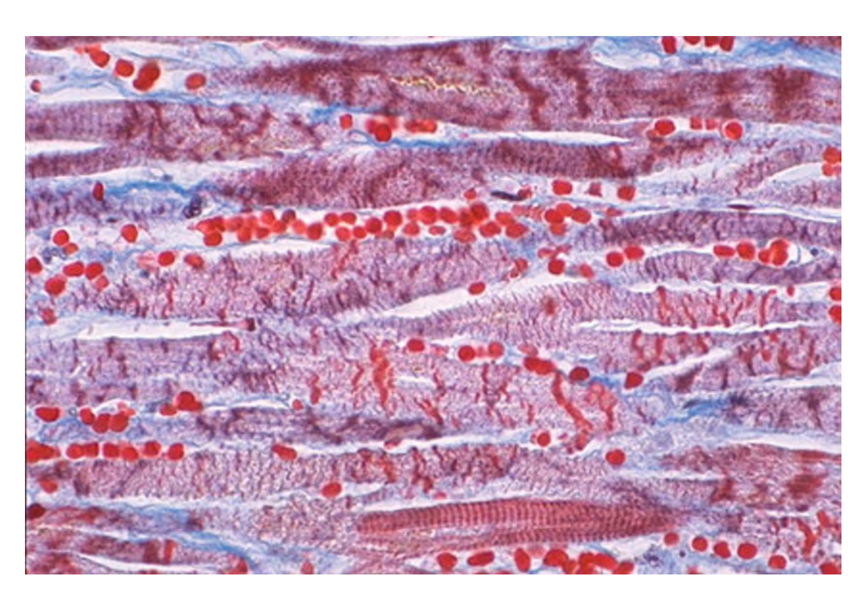


FIGURA 2-32 Infarto de miocardio, vista microscópica

Este corte de miocardio teñido con tricrómico pone de manifiesto el aspecto de un infarto de miocardio (IM) incipiente, de menos de un día de evolución, con necrosis prominente en bandas de contracción. Los núcleos se han perdido por cariólisis. Si el área del infarto es pequeña, el IM puede ser «silente», sin signos ni síntomas, y tan sólo es detectable por electrocardiografía o por la elevación sérica de las enzimas musculares cardíacas. La irritabilidad miocárdica que sigue al IM produce alteraciones de la conducción cardíaca, con arritmias como bradicardia sinusal, bloqueo cardíaco, asistolia y fibrilación ventricular.

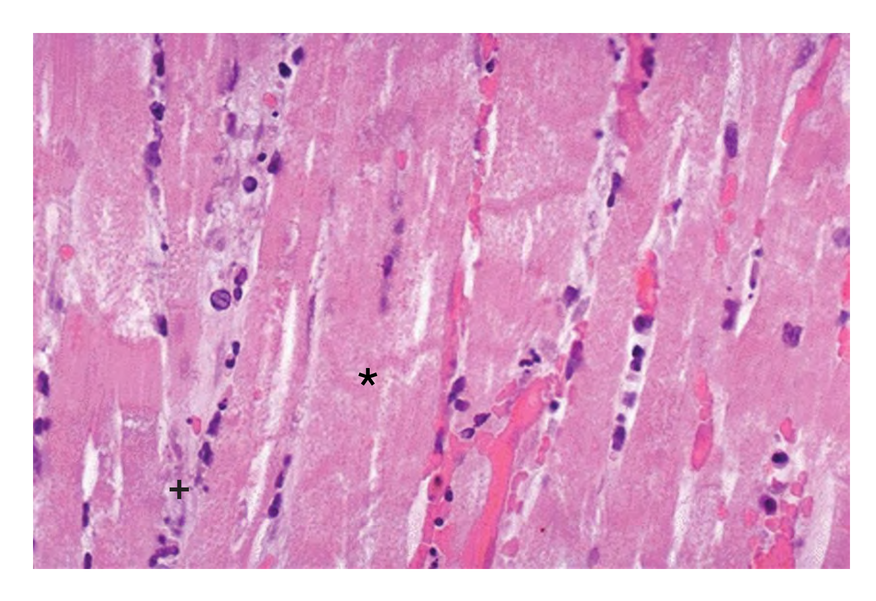


FIGURA 2-33 Infarto de miocardio, vista microscópica

Se trata de un IM agudo incipiente de 1 o 2 días de evolución. Hay una pérdida creciente de estriaciones transversales y también se ven algunas bandas de contracción (*). Los núcleos de las fibras cardíacas han sufrido cariólisis y ya no son visibles. Algunos neutrófilos (+) comienzan a infiltrar el miocardio necrótico. La pérdida de núcleos representa una forma irreversible de lesión celular. La reperfusión de este músculo lesionado puede provocar un aumento de la producción de radicales libres tóxicos que potencie más aún el daño miocárdico. Así pues, la terapia trombolítica de la trombosis coronaria aguda es más beneficiosa durante los primeros 30 min de la oclusión arterial.

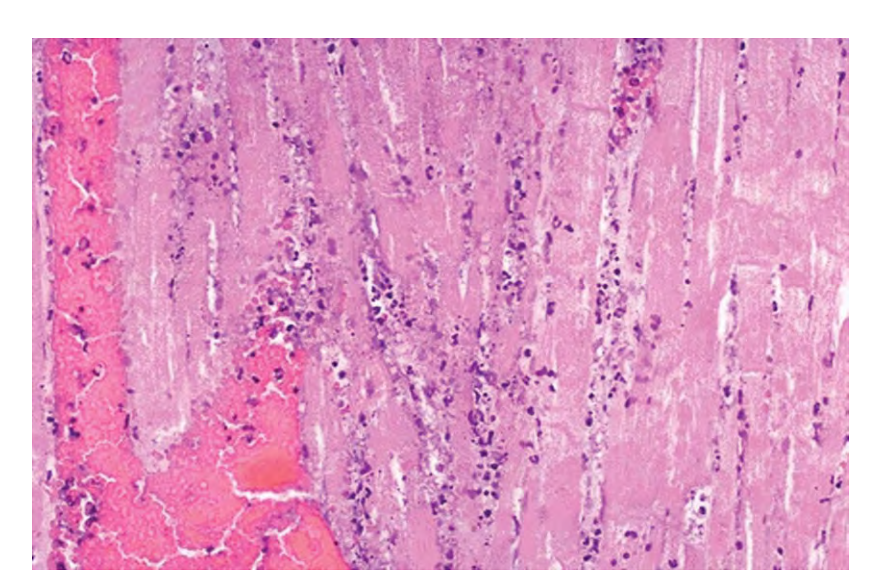


FIGURA 2-34 Infarto de miocardio, vista microscópica

Hay inflamación aguda extensa, con neutrófilos que infiltran estas fibras miocárdicas en proceso de necrosis de coagulación. Este IM tiene 3 o 4 días de evolución. Hay un extenso infiltrado de células inflamatorias agudas y las fibras miocárdicas están tan necróticas que sus contornos son apenas visibles. Desde el punto de vista clínico, un IM agudo tal como éste se caracteriza por cambios electrocardiográficos, como elevación del segmento ST e inversión de la onda T, y la elevación de la fracción CK-MB. Además del dolor torácico, los pacientes con IM pueden presentar un pulso débil y rápido, hipotensión, diaforesis y disnea por insuficiencia cardíaca congestiva aguda del lado izquierdo.

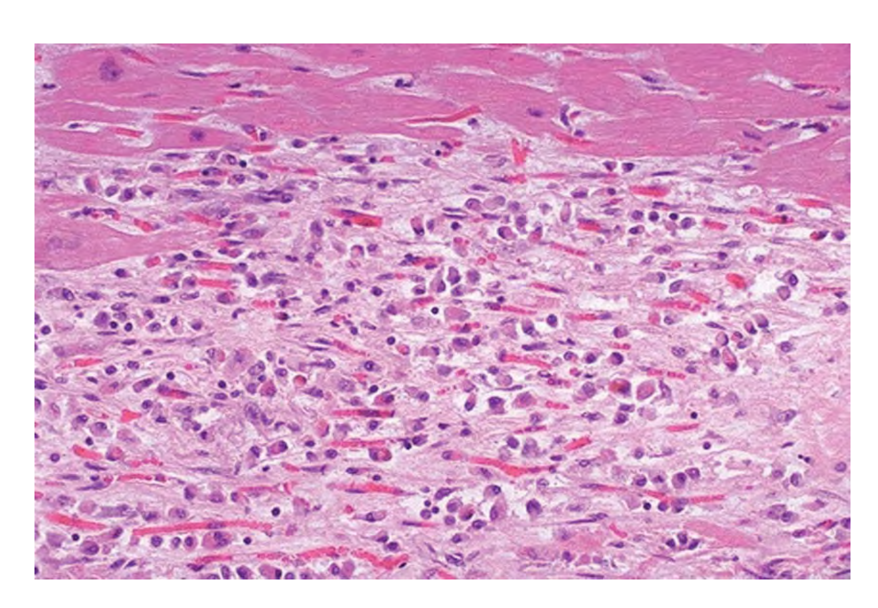


FIGURA 2-35 Infarto de miocardio, vista microscópica

Hacia el final de la primera semana tras el episodio isquémico que desencadenó el infarto, la cicatrización del IM se hace más prominente, con numerosos capilares, fibroblastos y macrófagos cargados de hemosiderina. El tejido de granulación aquí visible es más llamativo a las 2 o 3 semanas tras el inicio del infarto. Esta área de tejido de granulación no es funcional ni contráctil, por lo que hay una fracción de eyección reducida, pero es poco probable que sufra una rotura.

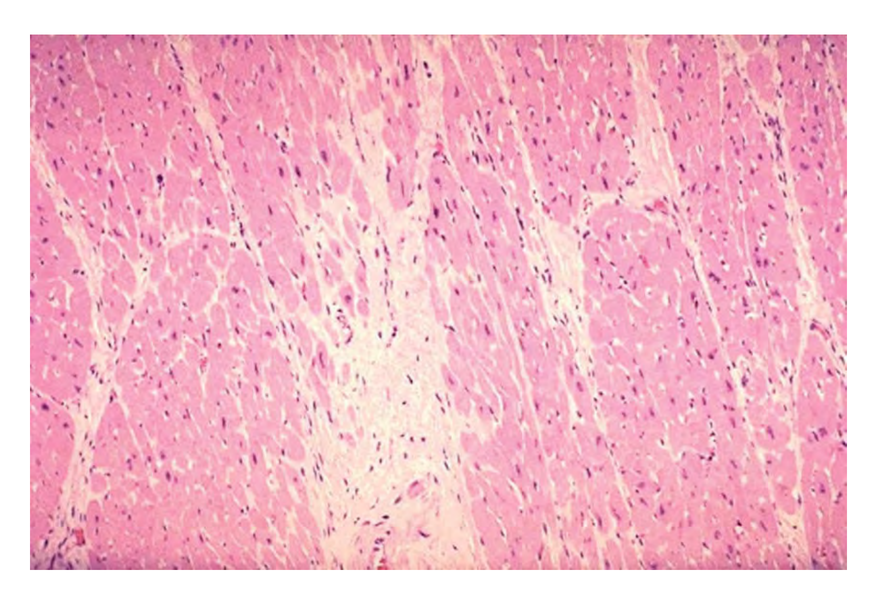


FIGURA 2-36 Infarto de miocardio, vista microscópica

Transcurridas 2 o 3 semanas tras el inicio del infarto, la cicatrización de la zona de necrosis miocárdica se encuentra bien avanzada y el depósito de colágeno es más extenso. El IM remoto se manifiesta mediante una cicatriz de colágeno denso después de 2 meses, que aquí se ve como áreas pálidas irregulares que rodean a las fibras musculares supervivientes. El tamaño del IM determina los hallazgos clínicos. Como es de esperar, los IM de mayor tamaño tienen más probabilidad de complicarse con insuficiencia cardíaca y arritmias.

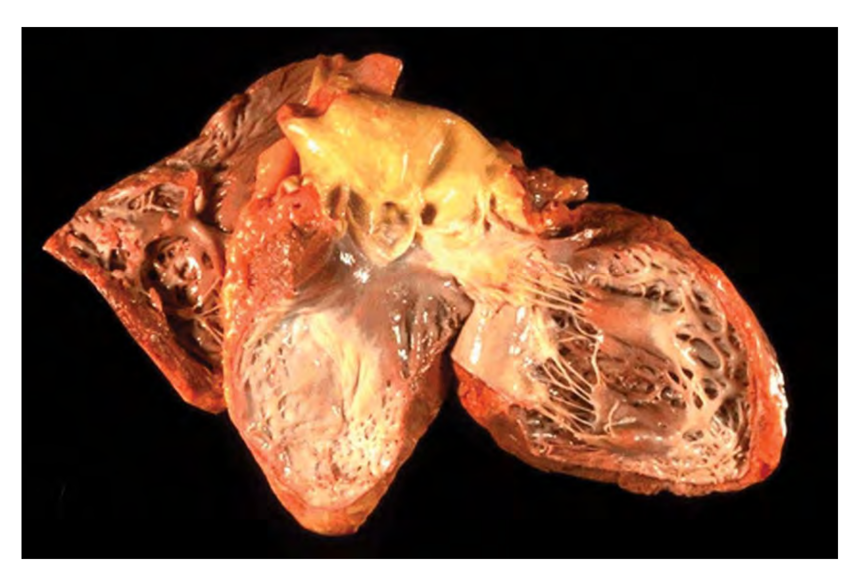


FIGURA 2-37 Infarto de miocardio, vista macroscópica

Este corazón abierto expone la pared libre del ventrículo izquierdo (a la derecha), el tabique interventricular (en el centro) y el ventrículo derecho (a la izquierda). Ha habido un IM remoto con afectación extensa de la pared libre anterior del ventrículo izquierdo y el tabique. La afectación del ventrículo derecho es poco frecuente. El aspecto blanquecino de la superficie endocárdica es indicativo de cicatrización extensa. El área cicatricial no es contráctil, y la fracción de eyección y el gasto cardíaco estarán reducidos. Los músculos papilares no están afectados.



FIGURA 2-38 Infarto de miocardio, vista macroscópica

Un IM transmural extenso previo, que afecta a la pared libre del ventrículo izquierdo, ha reducido el grosor de la pared miocárdica. El infarto fue tan extenso que, tras la cicatrización, la pared ventricular fue reemplazada por una delgada banda de colágeno, formándose un aneurisma (*). Dicho aneurisma representa tejido no contráctil que reduce el volumen sistólico y sobrecarga al resto del miocardio. La estasis de la sangre en el aneurisma predispone a la trombosis mural. Este corte transversal del corazón pone de manifiesto un aneurisma ventricular con una pared muy delgada. Obsérvese el abultamiento que produce el aneurisma. La estasis favorece la formación de trombos murales, como el que aquí puede verse dentro del aneurisma.

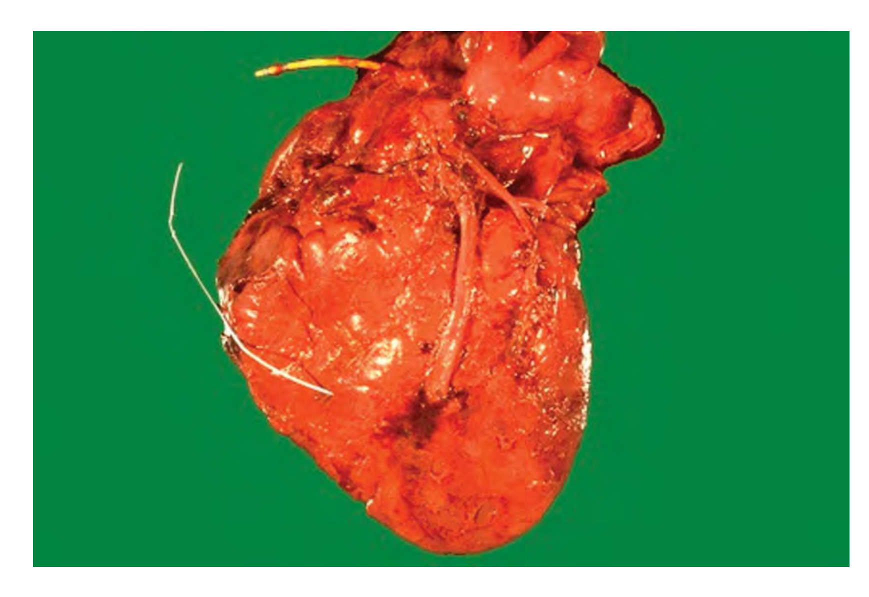


FIGURA 2-39 Infarto de miocardio, vista microscópica

Este paciente fue sometido a una revascularización del miocardio a causa de su cardiopatía isquémica. Se trata de una derivación aortocoronaria con injertos de vena autógena (vena safena). El injerto mayor desciende por el centro del corazón y se anastomosa distalmente con la arteria descendente anterior. Otro injerto, a las ramas marginales de la arteria circunfleja, tiene forma de «Y» y está situado inmediatamente a la derecha del anterior. El cable blanco de un marcapasos transitorio para el tratamiento de las arritmias sobresale por la izquierda, en tanto que desde la aurícula derecha emerge un catéter de Swan-Ganz, introducido hasta una arteria pulmonar periférica para medir la presión en cuña.



FIGURA 2-40 Estenosis aórtica cálcica, vista macroscópica

No es preciso que una válvula aórtica sea bicúspide para que se calcifique. A veces, en los ancianos, una válvula aórtica tricúspide normal sufre una calcificación distrófica progresiva que se instaura lentamente a lo largo de muchos años, la denominada *estenosis aórtica cálcica senil.* En estas valvas, vistas desde el tracto de salida aórtico, se observan nódulos de calcificación. El depósito de calcio interfiere con la movilidad valvular y produce estenosis progresiva. Este aumento de la carga de presión causa hipertrofia ventricular izquierda. La presión del pulso va disminuyendo y, a medida que el área del orificio valvular residual se aproxima a 1 cm^2, puede sobrevenir de forma súbita una insuficiencia ventricular izquierda.

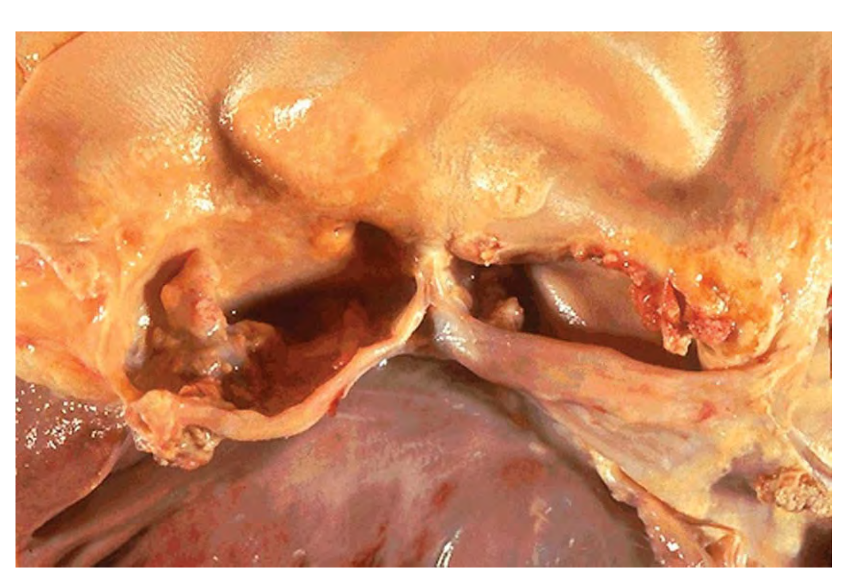


FIGURA 2-41 Válvula aórtica biscúspide, vista macroscópica

Uno de los defectos cardíacos congénitos más frecuentes es la válvula aórtica bicúspide, presente en el 1% de la población. La mayoría de las válvulas bicúspides son propensas a sufrir calcificación, pero los pacientes pueden permanecer relativamente asintomáticos hasta llegar a una mediana edad, cuando la estenosis alcanza un punto crítico en el que se precipita la insuficiencia cardíaca congestiva. Aquí se muestran nódulos blancos densos de calcificación que afectan a ambas superficies valvulares. Se ha abierto la válvula con el tracto de salida aórtico en la parte superior y el miocardio ventricular izquierdo en la parte inferior. El gradiente creciente de presión produce hipertrofia ventricular izquierda y, a la larga, insuficiencia cardíaca congestiva del lado izquierdo, con congestión y edema pulmonares.

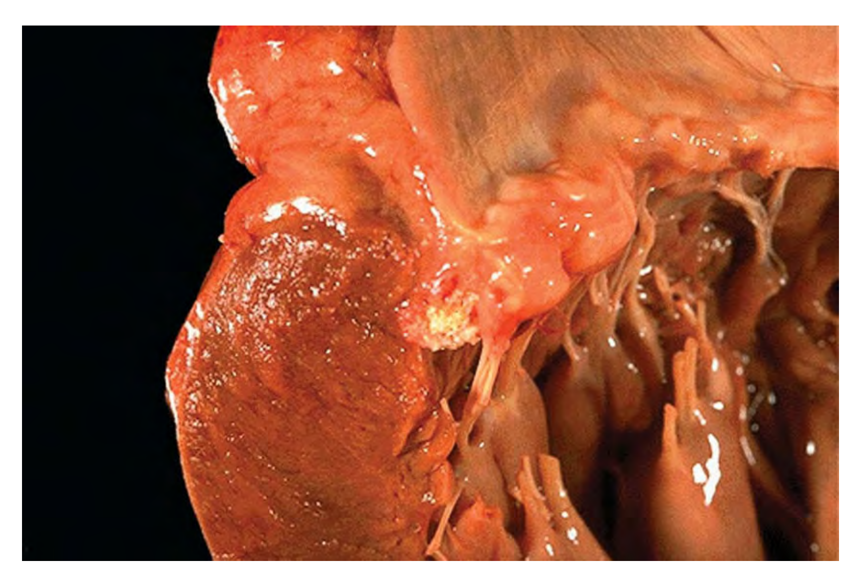
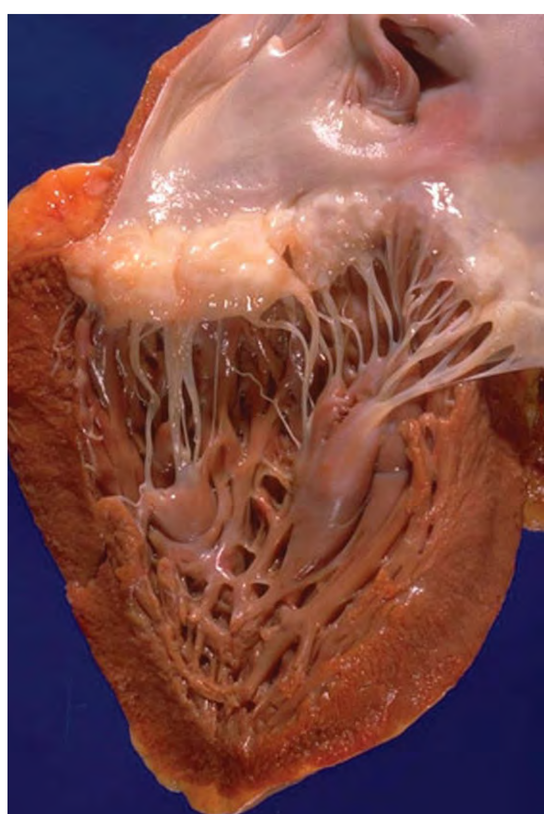


FIGURA 2-42 Calcificación anular de la válvula mitral, vista macroscópica

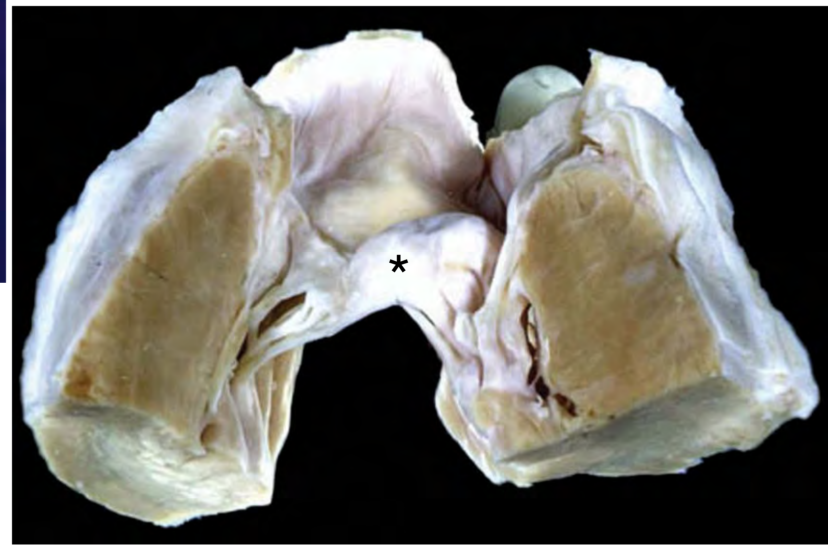
Un proceso relativamente benigno y no demasiado frecuente, que puede detectarse en los estudios radiográficos, es la calcificación anular de la válvula mitral. Es más común en los ancianos, particularmente en mujeres mayores de 60 años. Este proceso produce una calcificación del anillo de la vávula mitral. En los casos graves puede haber insuficiencia valvular, con un soplo en la auscultación torácica. El depósito circular blanco aquí mostrado representa ese anillo, cortado al abrir el corazón durante la autopsia. El miocardio rojo-marrón de la pared ventricular izquierda es completamente normal.



FIGURAS 2-43 y 2-44 Degeneración mixomatosa de la válvula mitral *(floppy valve)*, vista macroscópica

Las valvas de esta válvula mitral son redundantes y están engrosadas y desplazadas hacia arriba (*). Este aspecto es característico de la degeneración mixomatosa y prolapso de la válvula mitral. Las cuerdas tendinosas que anclan las valvas al ventrículo están alargadas y adelgazadas. Este proceso puede ocurrir de forma esporádica y afecta hasta al 3% de la población. Puede verse también en el síndrome de Marfan. Hay degeneración mixomatosa microscópica de la válvula, que debilita al tejido conectivo. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos. Puede haber un soplo cardíaco audible en forma de un «click» mesosistólico. En los casos más graves puede producirse insuficiencia mitral, con un soplo telesistólico u holosistólico.

Abajo se muestra otro ejemplo de prolapso de la válvula mitral. Puede producirse la rotura de las cuerdas tendinosas, lo que lleva a la aparición de insuficiencia valvular aguda.



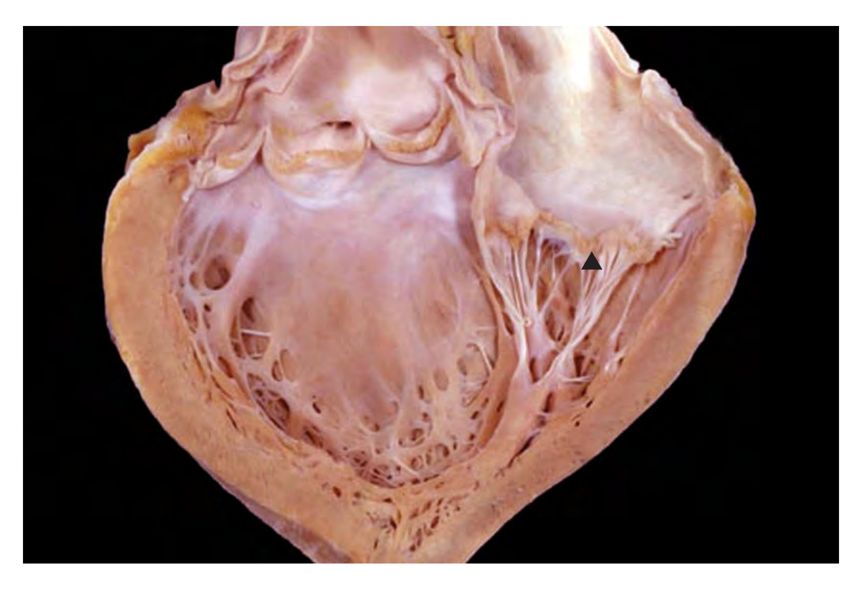


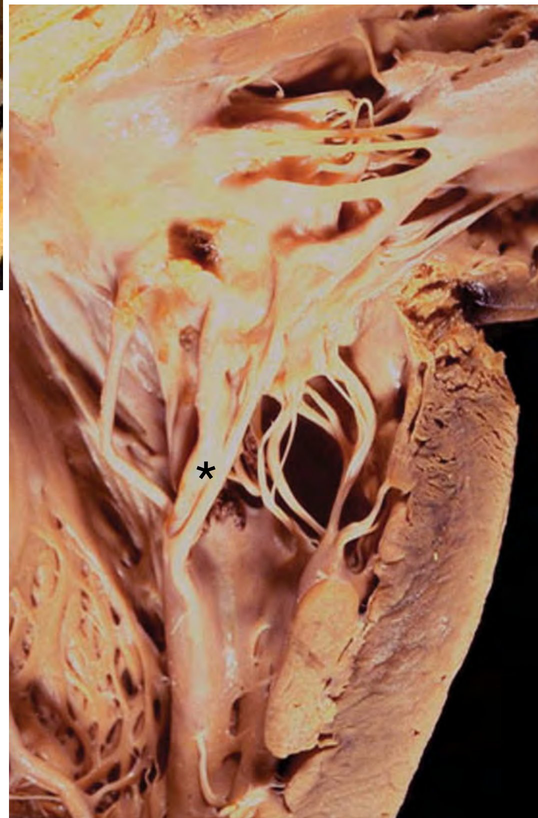
FIGURA 2-45 Cardiopatía reumática, vista macroscópica

La fiebre reumática aguda puede producir pancarditis, pero lo que aquí se muestra son las pequeñas vegetaciones verrugosas (▲) características de la endocarditis reumática. Estas vegetaciones se sitúan sobre áreas de degeneración fibrinoide en los bordes de las valvas y se componen principalmente de fibrina y plaquetas. En general, no tienen más de 2 mm de tamaño, pero pueden producir un soplo audible. No es probable que estas lesiones embolicen ni que produzcan deformidades valvulares significativas en esta fase inicial de valvulitis reumática.



◀ **FIGURA 2-46 Cardiopatía reumática, vista macroscópica**

Esta válvula mitral, vista desde la aurícula izquierda, pone de manifiesto la típica forma «en boca de pez» que acompaña a la valvulitis reumática crónica con cicatrización. En la cardiopatía reumática se afecta con más frecuencia la válvula mitral, seguida de la mitral y aórtica combinadas, la aórtica sola y, por último, la mitral, aórtica y tricúspide combinadas.





FIGURAS 2-47 y 2-48 Cardiopatía reumática, vista macroscópica ▶

Como en la válvula mitral aquí mostrada, a la larga puede desarrollarse una valvulitis reumática crónica por la organización de la inflamación endocárdica aguda y la fibrosis acompañante. Obsérvense las cuerdas tendinosas acortadas y engrosadas (*). Esta complicación puede tardar décadas en volverse sintomática. La estenosis valvular puede producir un aumento llamativo del tamaño de la aurícula izquierda, lo que predispone a la formación de trombos murales (■), tal como el que se muestra en la parte derecha de la ilustración inferior.

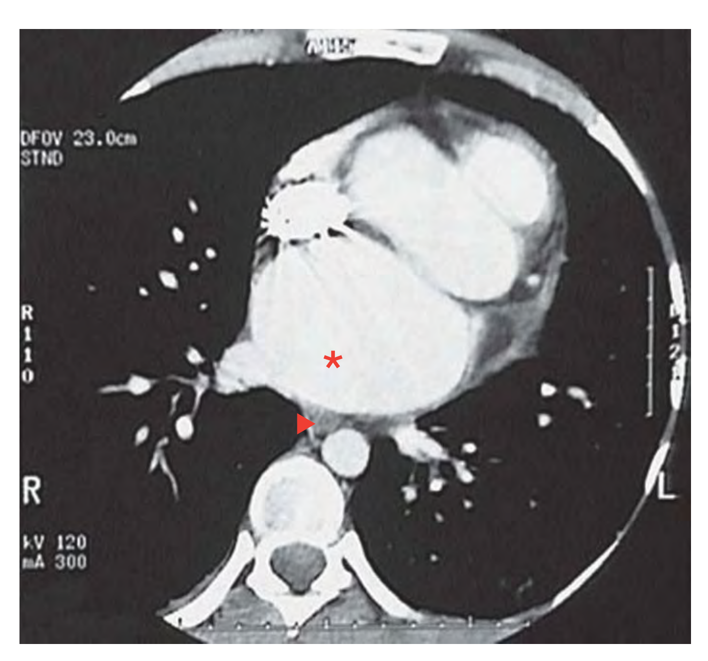


FIGURA 2-49 Cardiopatía reumática, tomografía computarizada ▲

La valvulitis reumática crónica puede producir insuficiencia o estenosis valvular, y a veces ambas de forma simultánea, aunque generalmente predomina la estenosis. Puesto que la válvula mitral es la afectada más a menudo, un hallazgo frecuente es el aumento de tamaño de la aurícula izquierda. La aurícula izquierda (*) aumentada de tamaño puede desplazar el esófago adyacente (▶) y provocar disfagia.

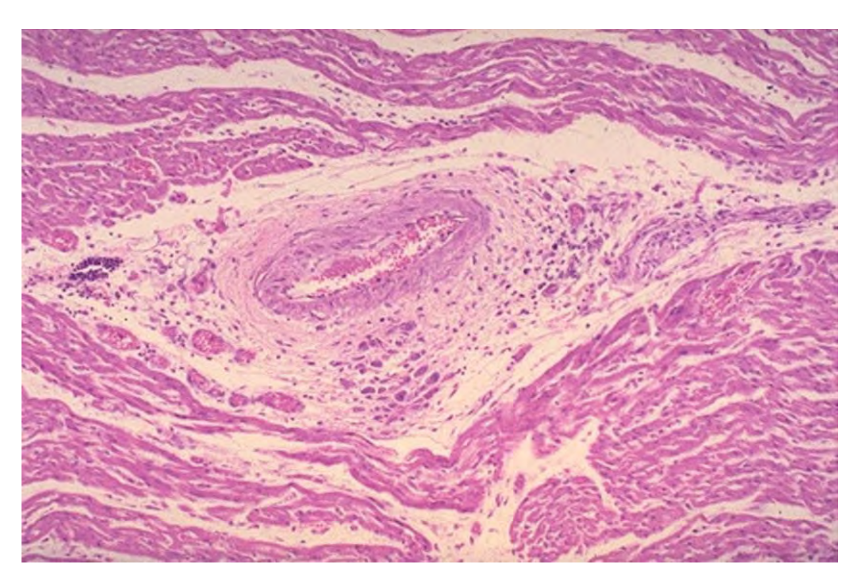


FIGURA 2-50 Cardiopatía reumática, vista microscópica

Un rasgo microscópico característico es el nódulo de Aschoff, que de forma típica se localiza en el intersticio miocárdico. Consiste en una colección nodular de células inflamatorias, principalmente mononucleares. Es una manifestación de la fiebre reumática aguda, que surge entre 10 días y 6 semanas después de una faringitis por estreptococos del grupo A. Esta carditis es el resultado de una reacción inmunológica cruzada con la proteína capsular M del estreptococo y puede afectar al endocardio, miocardio y epicardio, produciendo una pancarditis. Los marcadores serológicos de la fiebre reumática incluyen antiestreptolisina O, antihialuronidasa y anti-ADNasa B.

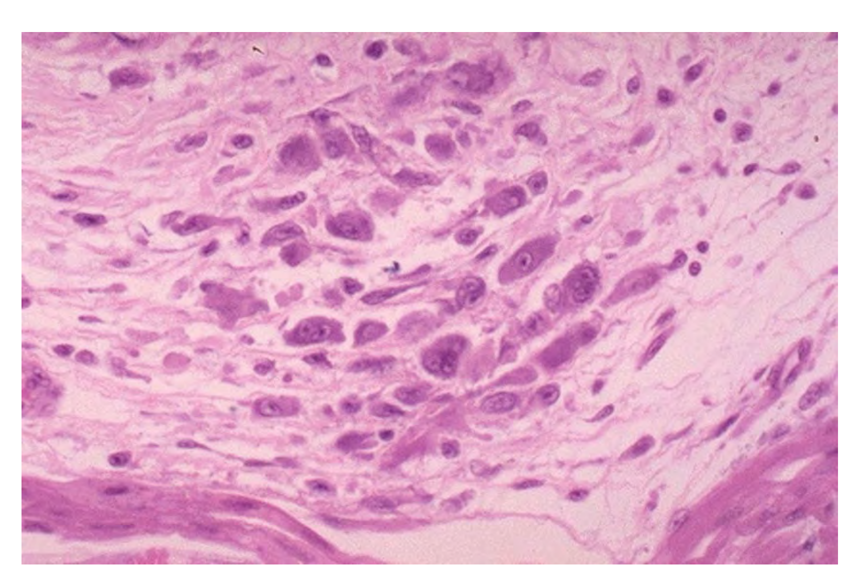


FIGURA 2-51 Cardiopatía reumática, vista microscópica

Aquí se muestra un nódulo de Aschoff a gran aumento. El componente celular más característico son las células gigantes de Aschoff, varias de las cuales aparecen aquí como células grandes con dos o más núcleos que tienen nucléolos prominentes. Están acompañadas por células inflamatorias dispersas que pueden ser células mononucleares y, ocasionalmente, neutrófilos. Esta inflamación puede producirse no sólo en el miocardio, sino también en el endocardio (incluidas las válvulas) y el epicardio. La afectación de las tres capas cardíacas se denomina *pancarditis*. La afectación miocárdica provoca la muerte en aproximadamente el 1% de los pacientes con fiebre reumática aguda.

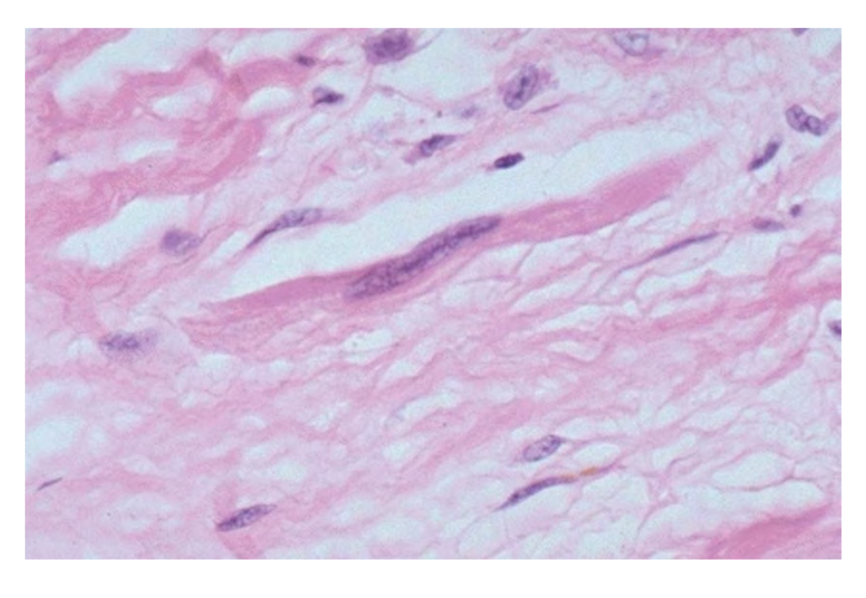


FIGURA 2-52 Cardiopatía reumática, vista microscópica

Otra célula peculiar que se ve en la carditis reumática es el miocito de Anitschkow. Se trata de una célula alargada y delgada con un núcleo también alargado. Los signos y síntomas de la fiebre reumática (FR) aguda aparecen con más probabilidad en los niños. Las manifestaciones extracardíacas pueden incluir los criterios «mayores» de Jones: nódulos subcutáneos, eritema marginado, fiebre y poliartritis. Los criterios «menores» incluyen artralgia, fiebre, FR previa, leucocitosis, velocidad de sedimentación elevada y proteína C reactiva. Hay una propensión a que se reactive la FR con episodios posteriores de faringitis por estreptococos del grupo A.
Así pues, la enfermedad reumática crónica es, en general, la consecuencia de múltiples episodios recidivantes de FR aguda.

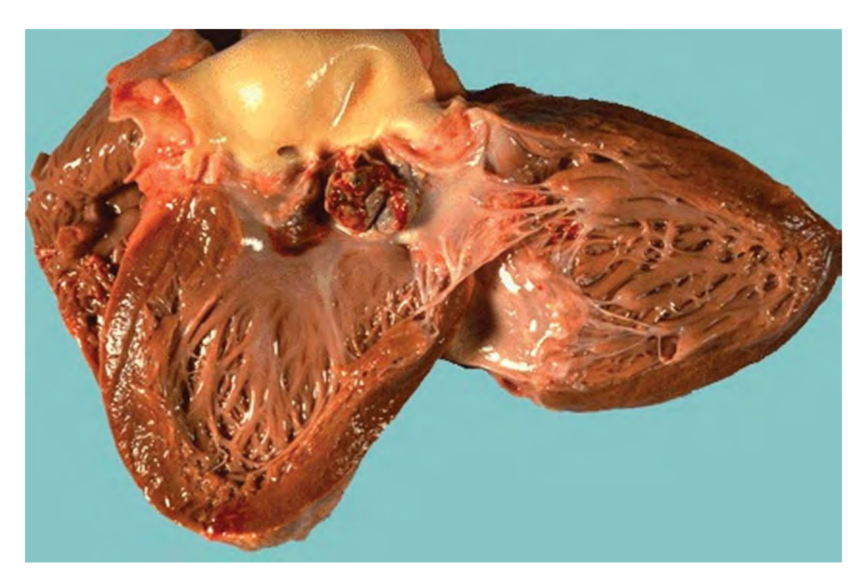


FIGURA 2-53 Endocarditis infecciosa, vista macroscópica

La válvula aórtica pone de manifiesto una gran vegetación irregular marrón-rojiza. Los organismos virulentos, tales como *Staphylococcus aureus*, producen una endocarditis bacteriana «aguda» similar a la lesión que aquí se muestra, mientras que ciertos organismos, tales como los del grupo *viridans* de *Streptococcus,* producen una endocarditis bacteriana «subaguda». La endocarditis se caracteriza por fiebre con un soplo cardíaco. Los factores predisponentes a la endocarditis incluyen la bacteriemia y la existencia de válvulas previamente dañadas o deformadas. Sin embargo, la endocarditis también puede afectar a válvulas que sean normales desde el punto de vista anatómico.

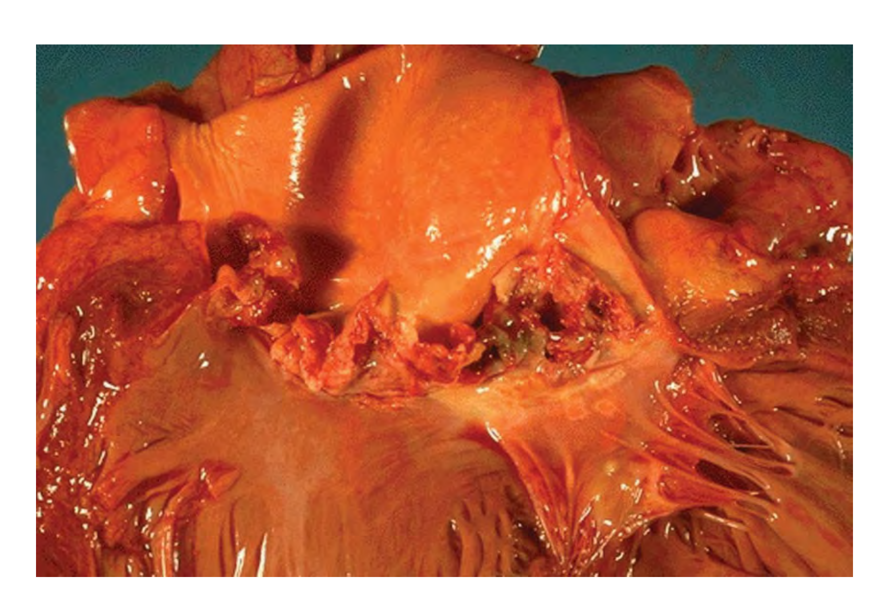


FIGURA 2-54 Endocarditis infecciosa, vista macroscópica

Las bacterias más virulentas responsables de la forma bacteriana aguda de endocarditis infecciosa pueden causar una destrucción valvular importante, tal como se muestra aquí en la válvula aórtica. Hay vegetaciones irregulares de color marrón-rojizo en las valvas, que están siendo destruidas por la acción de las bacterias proliferantes. Pueden desprenderse porciones de las vegetaciones y convertirse en émbolos sépticos que viajan a otros órganos, produciendo focos de infarto o infección.

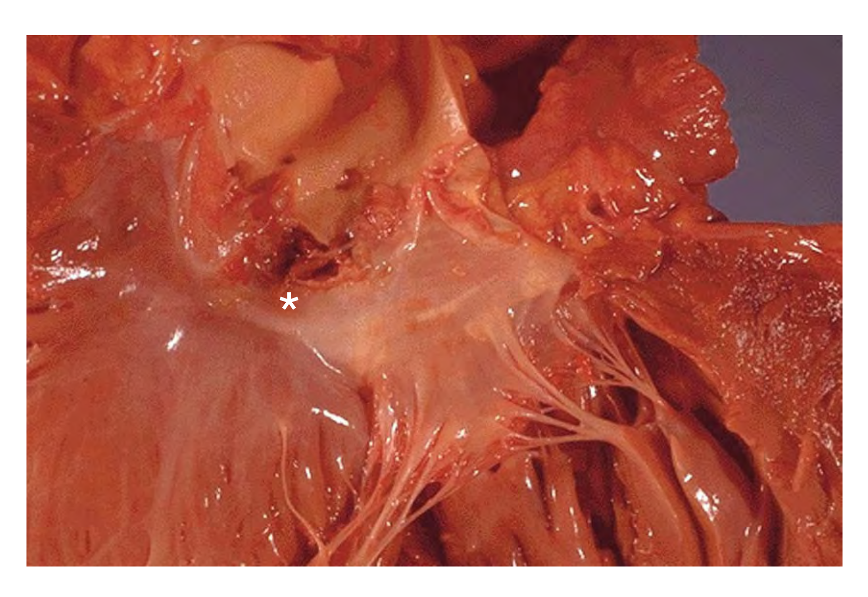


FIGURA 2-55 Endocarditis infecciosa, vista macroscópica

En este caso de la forma subaguda de endocarditis con el grupo *pyogenes* de los estreptococos, la endocarditis infecciosa no es tan florida, pero es persistente y muestra cómo la infección tiende a propagarse desde la superficie valvular. Aquí pueden observarse vegetaciones que afectan a las superficies endocárdicas, con extensión de la infección al miocardio subyacente (*). Se requieren hemocultivos para diagnosticar el organismo causante, que con más frecuencia es una bacteria, pero en el 10% de los casos no se identifica ningún organismo.



FIGURA 2-56 Endocarditis infecciosa, vista macroscópica

La cicatrización en la endocarditis infecciosa puede dejar daño valvular residual. Aquí se muestra una fenestración pequeña y otra fenestración más grande (▲) de una valva aórtica, consecuencia de una endocarditis infecciosa cicatrizada, y la destrucción parcial de otra valva. El resultado de esta lesión valvular es la insuficiencia aórtica y una lesión por impacto del chorro sobre el endocardio adyacente, que sufre fibrosis focal. Puede que se ausculte un soplo. Las fenestraciones mayores pueden causar insuficiencia valvular.

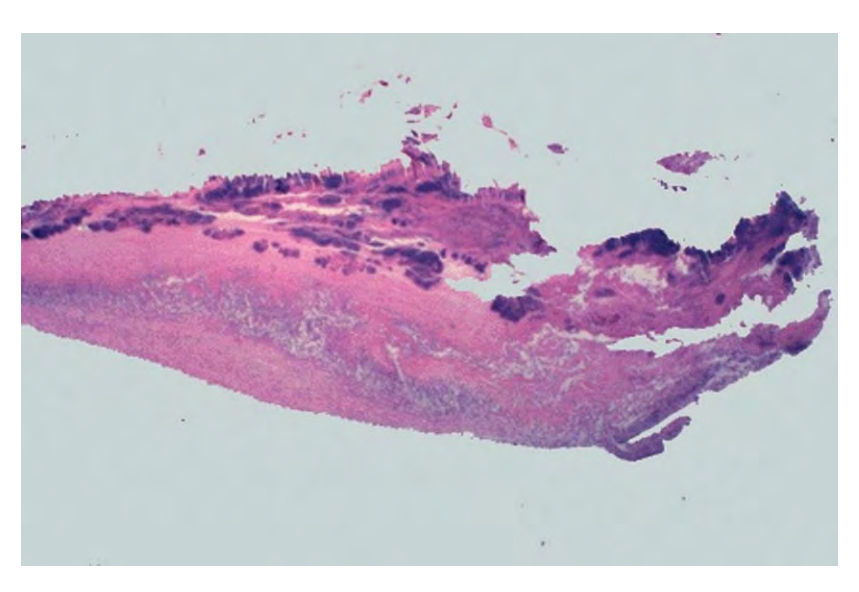


FIGURA 2-57 Endocarditis infecciosa, vista microscópica

Esta válvula pone de manifiesto vegetaciones friables compuestas de fibrina y plaquetas (color rosa) mezcladas con células inflamatorias y colonias bacterianas (color azul). La friabilidad de la vegetación explica cómo porciones de la vegetación pueden desprenderse y embolizar. La endocarditis del lado izquierdo puede complicarse por embolización a la circulación sistémica, mientras que la embolización desde el lado derecho afecta a los pulmones. Las válvulas cardíacas son relativamente avasculares, de manera que se necesita una terapia antibiótica prolongada y a grandes dosis para erradicar la infección.

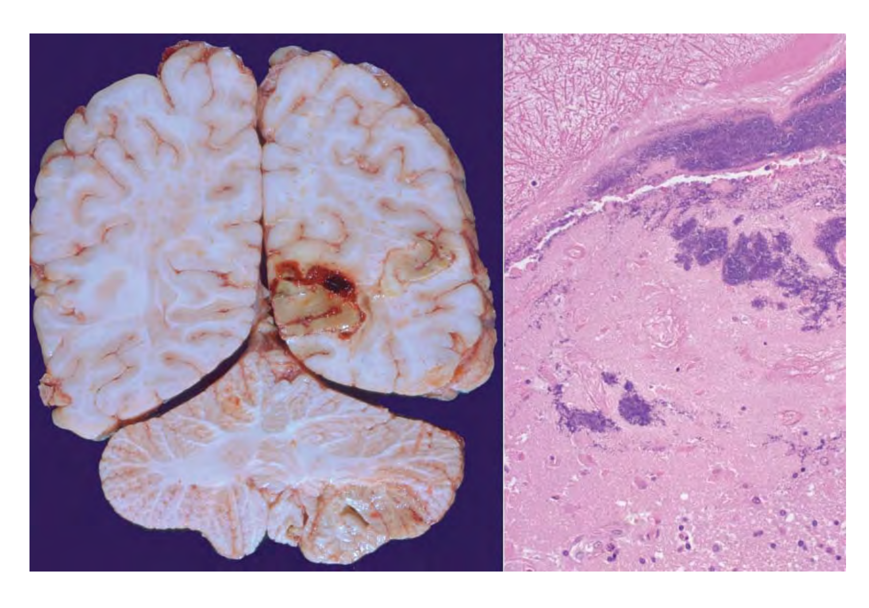


FIGURA 2-58 Aneurisma micótico, vistas macroscópica y microscópica

La embolización desde la endocarditis infecciosa propaga la infección a otras partes del cuerpo. Las lesiones valvulares izquierdas lanzan una ducha de émbolos a la circulación sistémica y los émbolos pueden enclavarse en órganos como el cerebro, el bazo y los riñones. Aquí se muestra un infarto embólico que afecta a un hemisferio cerebral (ilustración izquierda), y en el estudio microscópico (ilustración derecha) se observa un aneurisma micótico, con destrucción de una pared arterial por la inflamación y áreas azules borrosas que representan colonias bacterianas proliferantes.



FIGURA 2-59 Endocarditis trombótica no bacteriana, vista macroscópica

La pequeña vegetación rosada en el margen de la valva aórtica situada más a la izquierda representa el hallazgo característico de la endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB), también denominada *endocarditis marántica*. Ésta es una forma de endocarditis no infecciosa. La ETNB tiende a ocurrir en pacientes con un estado de hipercoagulabilidad (tal como el síndrome de Trousseau, que es un síndrome paraneoplásico asociado a tumores malignos) y en pacientes muy graves. Estas vegetaciones raramente son mayores de 0,5 cm. Sin embargo, son muy propensos a embolizar. Los pacientes con ETNB a menudo presentan una enfermedad tromboembólica venosa concomitante. Obsérvense los orificios normales de las arterias coronarias derecha e izquierda, situados por encima de las valvas.

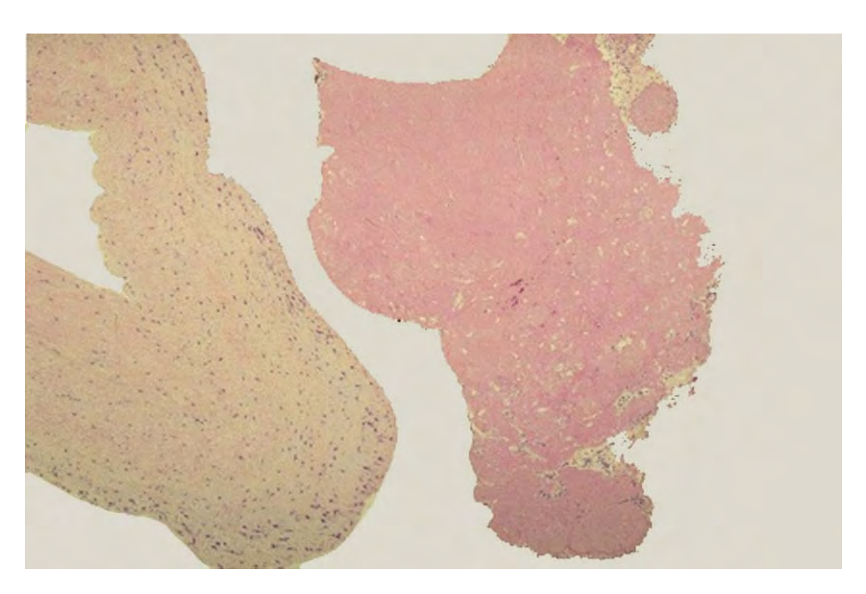


FIGURA 2-60 Endocarditis no bacteriana, vista microscópica

A la izquierda se observa la valva y a la derecha, una vegetación estéril. Esta última presenta un aspecto rosado porque es estéril y está compuesta de fibrina y plaquetas. Las vegetaciones estériles son típicas de las formas no infecciosas de endocarditis. Las vegetaciones de la ETNB, aunque pequeñas, son friables y tienen tendencia a embolizar.



FIGURA 2-61 Endocarditis de Libman-Sacks, vista macroscópica

Aquí se muestran, en la superficie de la válvula mitral, unas vegetaciones (▲) extensas, planas y de color marrón pálido. Incluso se extienden a las cuerdas tendinosas adyacentes. Este paciente tiene lupus eritematoso sistémico (LES). Estas vegetaciones pueden formarse en cualquier válvula e incluso en las superficies endocárdicas, y son compatibles con una endocarditis de Libman-Sacks. Estas vegetaciones aparecen en aproximadamente el 4% de los pacientes con LES y raramente causan problemas porque no son grandes y no suelen embolizar. Obsérvense las cuerdas tendinosas engrosadas, acortadas y fusionadas, indicativas de cardiopatía reumática antigua.



FIGURA 2-62 Bioprótesis porcina, vista macroscópica

Aquí se muestra una bioprótesis porcina con la superficie inferior a la izquierda y la superior a la derecha. Obsérvese que hay tres valvas cosidas a un anillo sintético. La ventaja principal de esta bioprótesis es que no necesita anticoagulación continuada. El problema de este tipo de válvula cardíaca protésica es la corta esperanza de vida de las valvas protésicas, cuyo promedio es de 5 a 10 años (y a veces menos) debido al desgaste y a la calcificación posterior, que reduce la movilidad de las valvas y provoca estenosis.

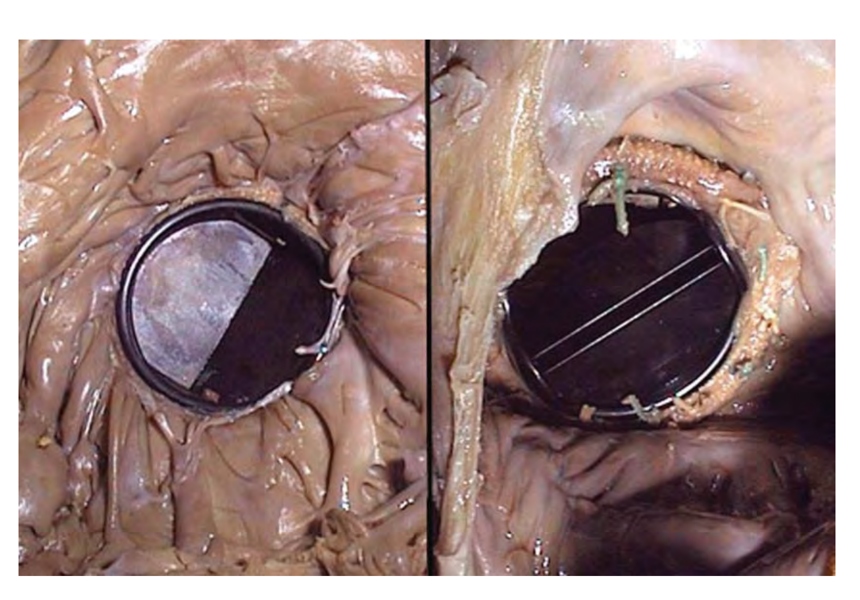


FIGURA 2-63 Prótesis valvular mecánica, vista macroscópica

Ésta es una prótesis valvular mecánica, del moderno tipo de «disco basculante» *(tilting disc)*, que reemplaza a la válvula mitral nativa. Estas prótesis mecánicas duran indefinidamente, desde un punto de vista estructural, pero los pacientes requieren anticoagulación continuada, ya que las superficies no biológicas son propensas a la trombosis. En la ilustración izquierda se muestra la cara inferior de la prótesis, con la cavidad ventricular izquierda por debajo. La cara superior de la prótesis es visible en la ilustración derecha, con dos valvas que basculan hacia la aurícula izquierda. Otra complicación es la endocarditis infecciosa, que tiende a afectar al anillo valvular.

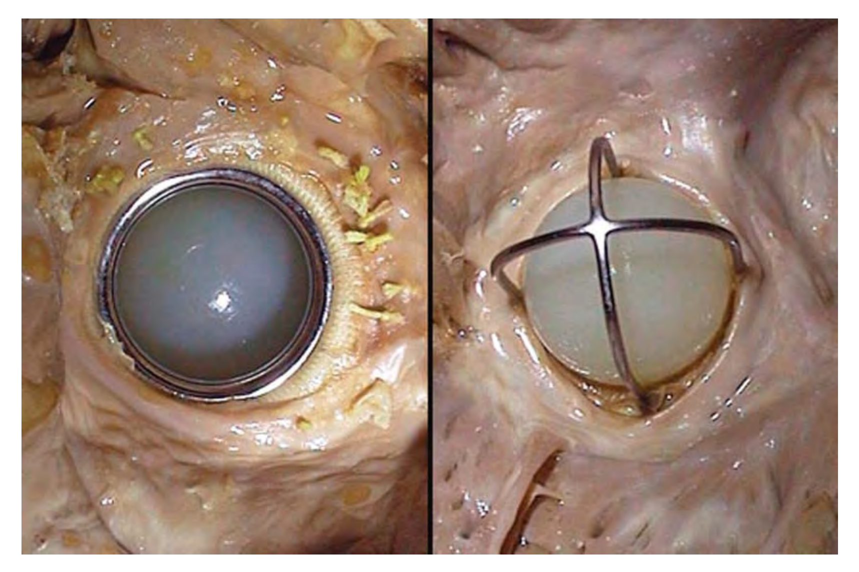


FIGURA 2-64 Prótesis mecánica, vista macroscópica

Se trata de una prótesis mecánica de la válvula mitral del antiguo tipo de «bola y jaula» *(ball-and-cage)*. Desde el punto de vista estructural, estas prótesis mecánicas duran indefinidamente, pero los pacientes requieren anticoagulación continuada a causa de la exposición de las superficies no biológicas. En la ilustración izquierda se aprecia la cara superior (aurícula izquierda), mientras que en la ilustración derecha se observa la cara inferior (ventrículo izquierdo).

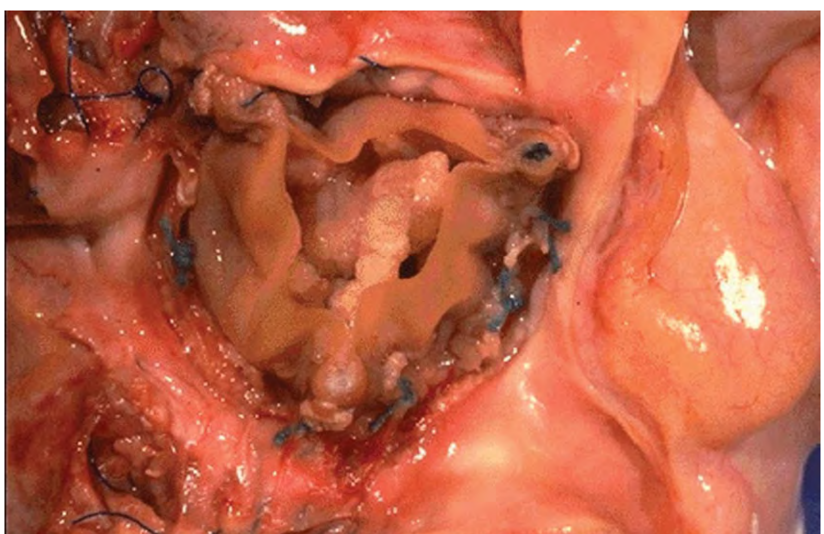




FIGURA 2-65 Bioprótesis porcina, vista macroscópica
Esta bioprótesis, que es una válvula cardíaca porcina, está anclada al anillo valvular mediante suturas de color azul-verde. Las valvas aún son flexibles, pero la válvula se ha infectado y una gran vegetación ocupa el orificio valvular. Ésta es una complicación poco frecuente de las prótesis valvulares.



FIGURA 2-66 Prótesis mecánica, radiografía
Esta radiografía lateral del tórax pone de manifiesto la presencia de una prótesis mecánica bivalva, de tipo de disco basculante, de la válvula aórtica. Nótese que las dos valvas están abiertas y se ven de perfil.

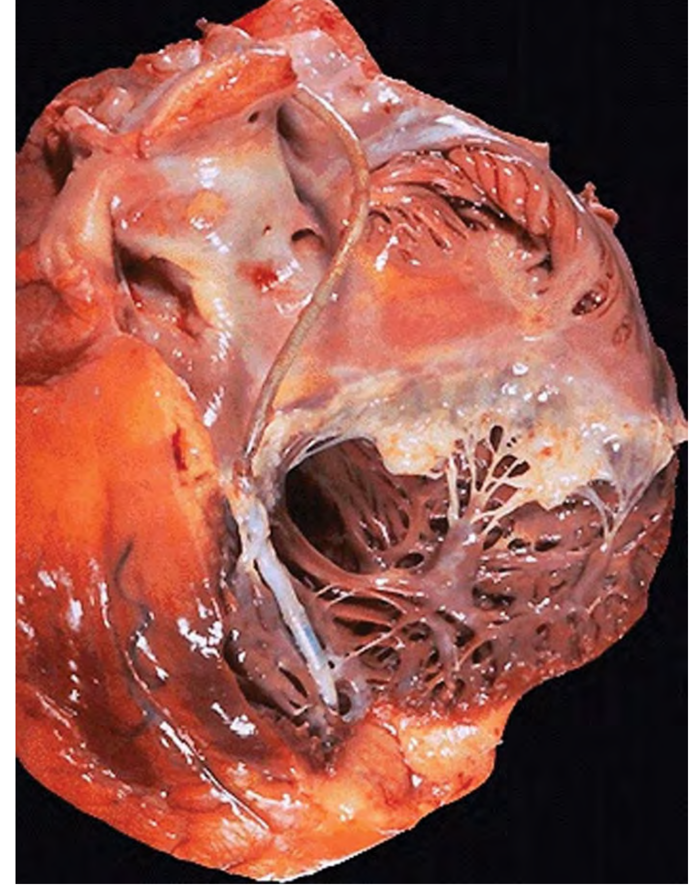


FIGURA 2-67 Marcapasos, vista macroscópica
El ventrículo y la aurícula derechos están abiertos y ponen de manifiesto el cable de un marcapasos que se extiende hasta el ápex para enclavarse en el tabique. Los marcapasos ayudan en el mantenimiento del ritmo de los corazones con tendencia a las arritmias.

FIGURA 2-68 Marcapasos, radiografía
Esta radiografía de tórax pone de manifiesto la presencia de la batería de un marcapasos cardíaco, implantada bajo la piel de la pared torácica derecha. Los cables de la batería descienden a la aurícula derecha y al ápex del ventrículo derecho.

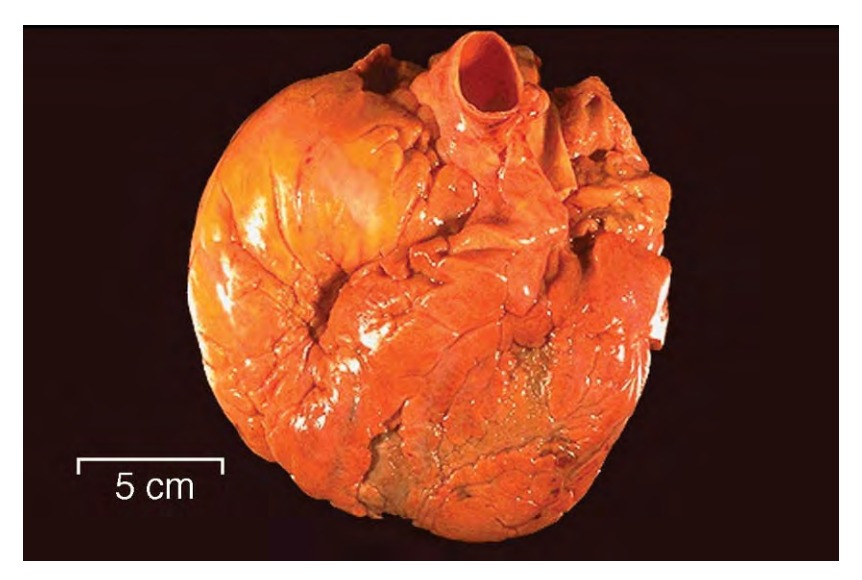


FIGURA 2-69 Miocardiopatía dilatada, vista macroscópica

Este corazón de gran tamaño tiene una forma globoide porque todas las cavidades se encuentran dilatadas. En la autopsia tenía una consistencia muy blanda y en vida la contractilidad miocárdica estaba disminuida. Se trata de una *miocardiopatía*, término usado para designar procesos en los cuales el miocardio funciona inadecuadamente y el corazón está aumentado de tamaño y dilatado, pero a menudo sin hallazgos histológicos característicos. Muchos casos son idiopáticos. De un cuarto a un tercio de los casos de miocardiopatía dilatada son familiares. Algunos casos pueden venir precedidos de una miocarditis, mientras que otros pueden asociarse al parto o a etilismo crónico.

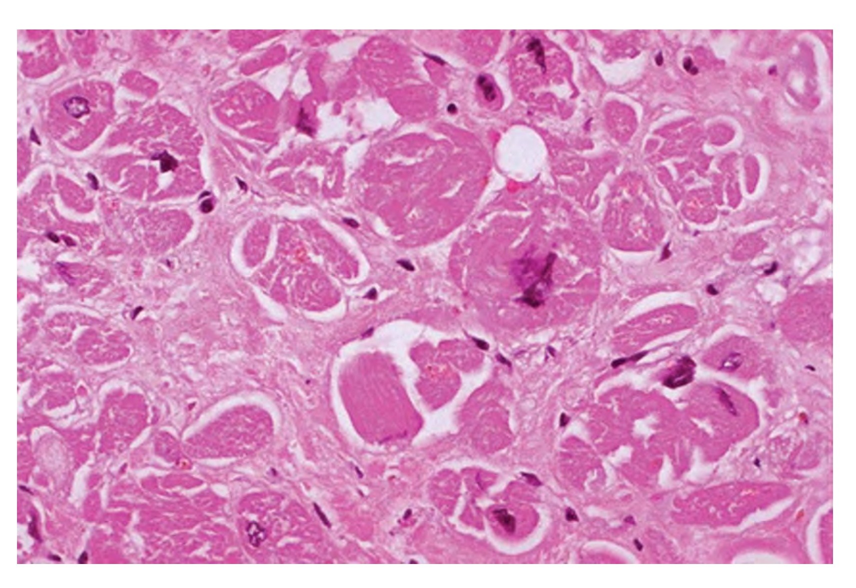


FIGURA 2-70 Miocardiopatía, vista microscópica

El miocardio en muchos casos de miocardiopatía pone de manifiesto hipertrofia de las fibras miocárdicas, que, tal como se muestra aquí, tienen grandes núcleos oscuros y prominentes, junto con fibrosis intersticial. Este mismo aspecto puede ser consecuencia de lesiones isquémicas, en cuyo caso puede aplicarse el término miocardiopatía isquémica. Sin embargo, en la mayoría de los casos de miocardiopatía dilatada, las arterias coronarias ponen de manifiesto poca o ninguna aterosclerosis.

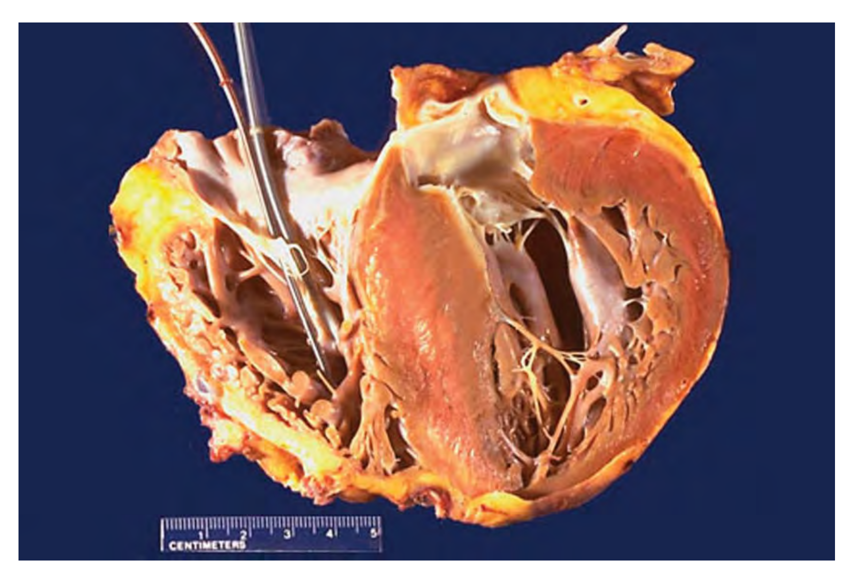


FIGURA 2-71 Miocardiopatía hipertrófica, vista macroscópica

Hay hipertrofia pronunciada del ventrículo izquierdo, con ensanchamiento asimétrico del tabique interventricular hacia la cavidad ventricular izquierda. Se trata de una miocardiopatía hipertrófica. Aproximadamente la mitad de estos casos son familiares, aunque varias mutaciones génicas pueden ser responsables de esta enfermedad. Tanto los niños como los adultos pueden sufrir la enfermedad y puede producirse muerte súbita por arritmia. Aquí se muestra un corazón explantado, lo que explica la ausencia de las aurículas. Los cables de un marcapasos penetran en el ventrículo derecho. No se han extraído las partes de las aurículas con conexiones venosas ni los grandes vasos, para proceder a conectarlos al corazón trasplantado (cedido por alguien consciente de la importancia de los trasplantes).

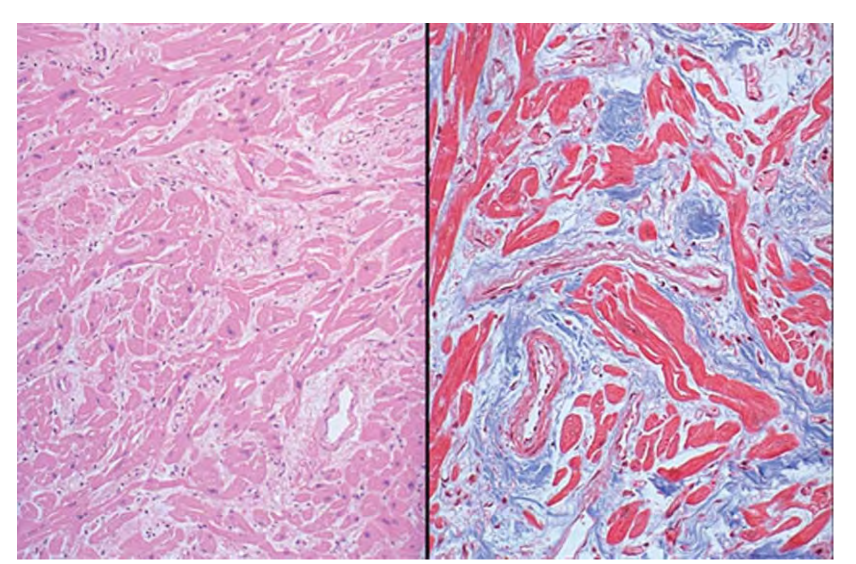


FIGURA 2-72 Miocardiopatía hipertrófica, vista microscópica

En la miocardiopatía hipertrófica, el miocardio pone de manifiesto «desorganización de las miofibras», de manera característica en el tabique interventricular. En la ilustración izquierda, con la tinción de hematoxilina-eosina, y en la ilustración derecha, con la tinción del tricrómico, se muestran secciones de miocardio que ponen de manifiesto miofibras irregulares rodeadas de colágeno. Estas áreas anormales predisponen a las arritmias. Muchos casos se deben a mutaciones de los genes que codifican proteínas sarcoméricas, tales como la cadena pesada de β-miosina, troponina T, proteína C de unión a la miosina y α-tropomiosina. Los hallazgos clínicos son consecuencia de la reducción de la elasticidad ventricular y la dificultad para el llenado diastólico del ventrículo izquierdo. También puede haber obstrucción funcional de la salida del ventrículo izquierdo.

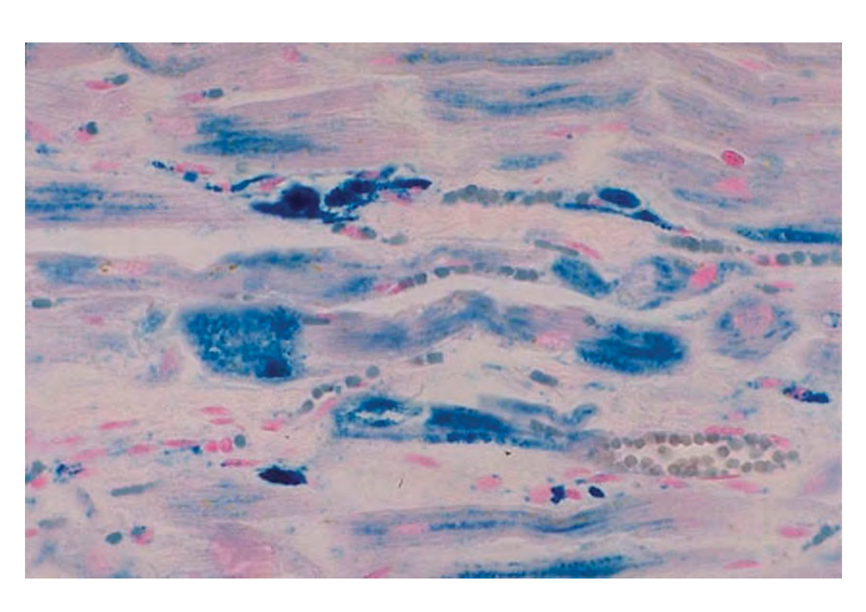


FIGURA 2-73 Miocardiopatía restrictiva, vista microscópica

Las formas restrictivas de miocardiopatía provocan una disminución de la elasticidad ventricular, con dificultad para el llenado ventricular durante la diástole. Pueden ser idiopáticas o deberse a una causa identificable, como la hemocromatosis, con depósito excesivo de hierro, aquí demostrado con una tinción de azul de Prusia. El depósito de hierro provoca disfunción del miocardio, con cardiomegalia e insuficiencia cardíaca. Causas mucho más raras de miocardiopatía restrictiva son la fibrosis endomiocárdica, con depósito de colágeno denso en el endocardio y subendocardio, y la fibroelastosis endocárdica, con engrosamiento fibroelástico del ventrículo izquierdo en niños menores de 2 años.

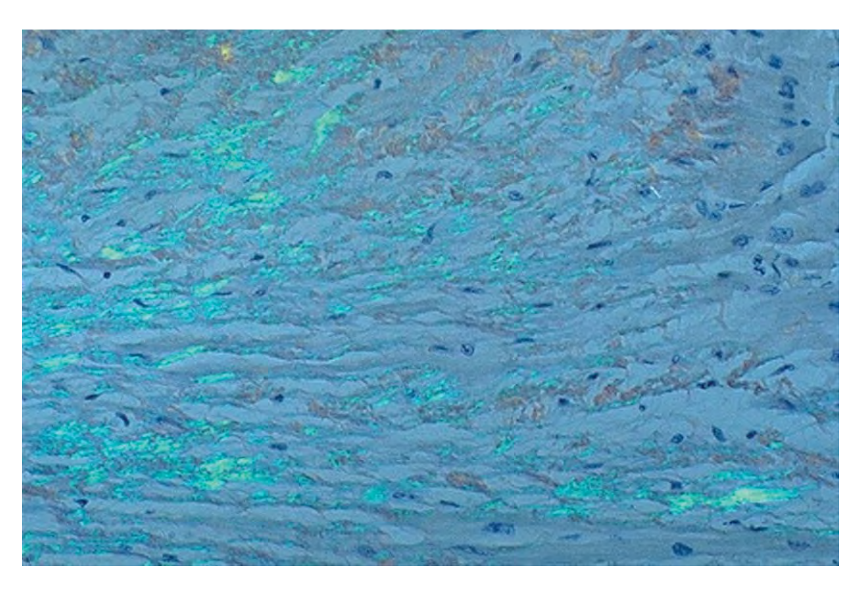


FIGURA 2-74 Miocardiopatía restrictiva, vista microscópica

Con la tinción de hematoxilina-eosina, los depósitos, situados entre las fibras miocárdicas, son amorfos y están constituidos por material rosa pálido. Por otra parte, como se muestra aquí, con la tinción de rojo Congo y luz polarizada los depósitos presentan una birrefringencia «verde manzana». Al microscopio óptico habitual, la amiloide se tiñe de rojo-naranja con la tinción del rojo Congo. La amiloidosis es una pesadilla para los anestesiólogos cuando se producen arritmias intratables en las intervenciones quirúrgicas. Las causas subyacentes incluyen la deposición de amiloide AL en el mieloma múltiple, la infiltración por amiloide AA en procesos inflamatorios crónicos y la amiloide cardíaca «senil», derivada de la proteína sérica transtirretina.

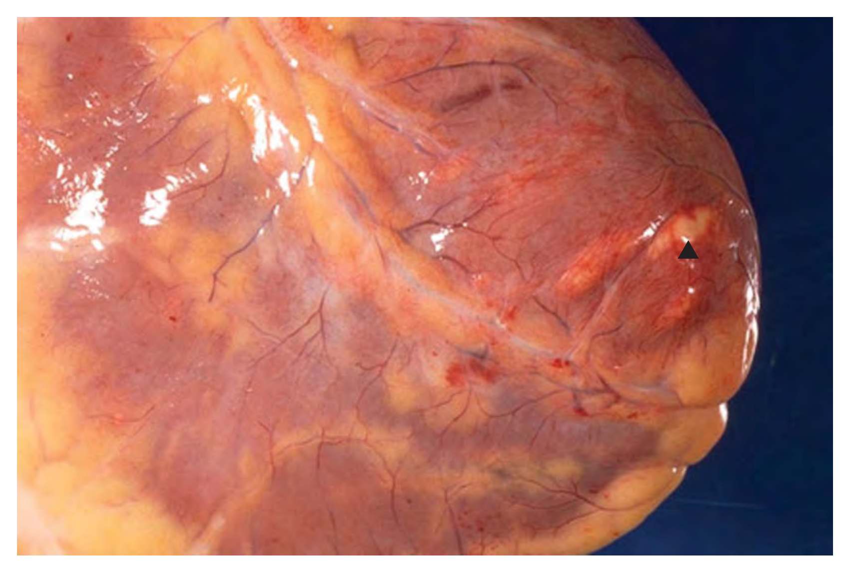


FIGURA 2-75 Miocarditis, vista macroscópica

La superficie epicárdica del corazón pone de manifiesto pequeños microabscesos amarillentos (▲). Los microabscesos pueden aparecer en pacientes con sepsis y diseminación hematógena de la infección. También pueden asociarse a una endocarditis infecciosa en la que pequeños fragmentos de vegetaciones cardíacas embolizan a las arterias coronarias. La miocarditis causada por otros microorganismos puede dar un patrón similar de inflamación focal con necrosis. Los pacientes con miocarditis pueden presentar fiebre, dolor torácico, disnea por insuficiencia cardíaca izquierda y edema periférico por insuficiencia cardíaca derecha. Las arritmias pueden provocar muerte súbita.

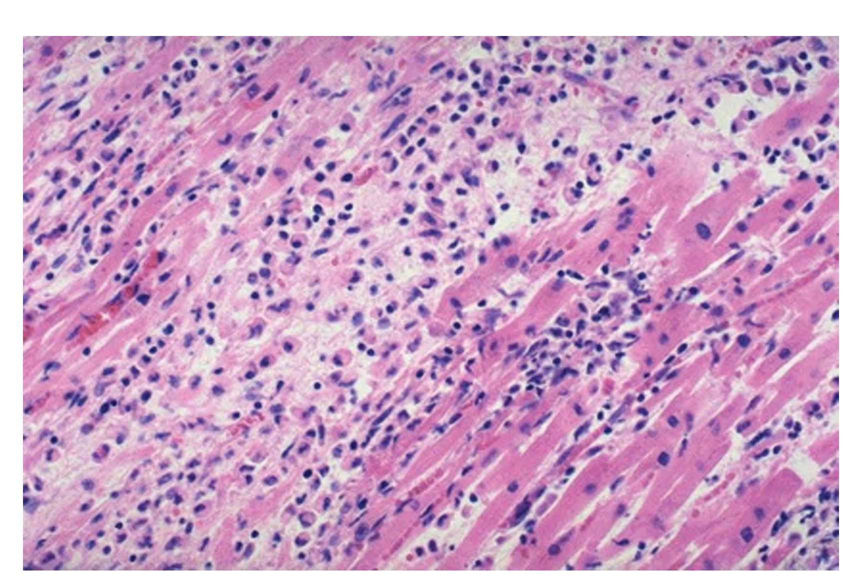


FIGURA 2-76 Miocarditis, vista microscópica

Aquí se muestra un ejemplo de miocarditis florida, que se caracteriza por la presencia de inflamación y necrosis de las miofibras. Esta miocarditis se compone de células mononucleares mezcladas con algunos neutrófilos dispersos y presenta un patrón parcheado. Es compatible con infección por *Toxoplasma gondii*, que se produce en pacientes inmunocomprometidos, aunque aquí no se ven taquizoítos libres ni seudoquistes con bradizoítos. La inmunosupresión también aumenta el riesgo de infección por citomegalovirus y otras infecciones oportunistas.

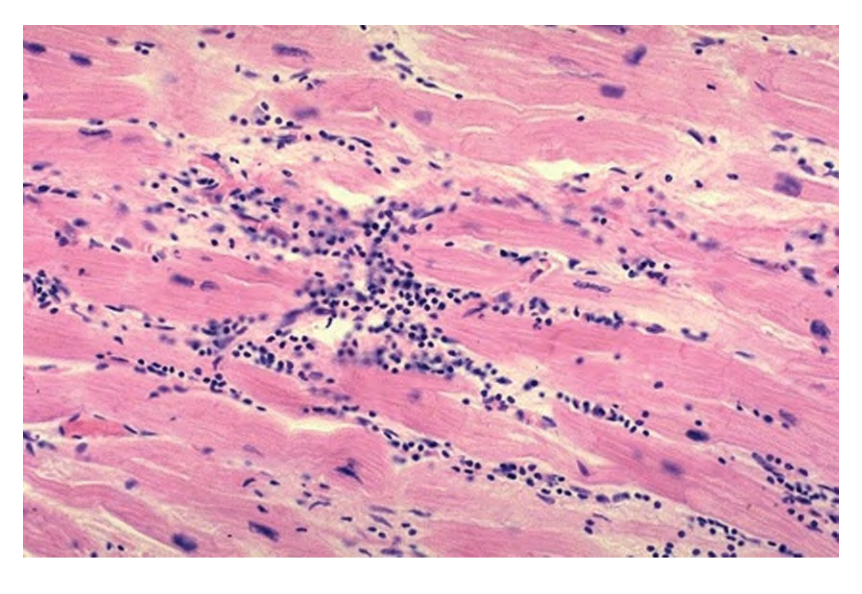


FIGURA 2-77 Miocarditis, vista microscópica

Los infiltrados linfocitarios intersticiales que aquí se muestran son característicos de la miocarditis vírica, que probablemente constituye el tipo más frecuente de miocarditis. En general, se acompaña de poca necrosis de las miofibras. Muchos de estos casos probablemente son subclínicos, pero los hallazgos pueden incluir fiebre y dolor torácico. En los casos graves, la insuficiencia cardíaca produce disnea y fatigabilidad. La primera manifestación puede ser la arritmia, que a veces provoca muerte súbita en pacientes jóvenes. Una secuela tardía puede ser la miocardiopatía dilatada. Los agentes víricos más frecuentes son coxsackievirus A y B. Las personas infectadas por VIH pueden presentar hallazgos similares. Aproximadamente el 5% de los pacientes con enfermedad de Lyme desarrollan miocarditis.

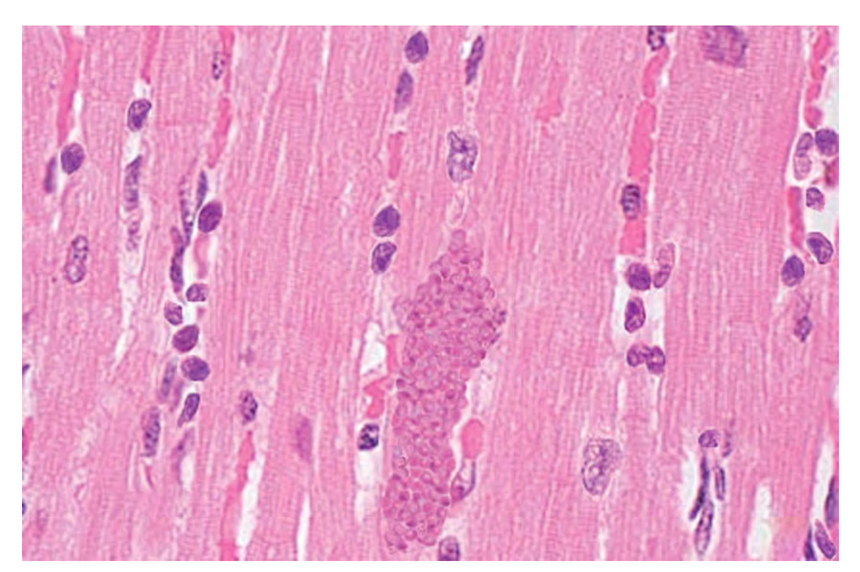


FIGURA 2-78 Miocarditis de Chagas, vista microscópica

Un seudoquiste del miocardio contiene numerosos amastigotos intracelulares de *Trypanosoma cruzi*, junto con infiltrados linfocitarios intersticiales; raramente se produce una miocarditis aguda. La mayoría de las muertes en la enfermedad de Chagas aguda se deben a insuficiencia cardíaca. Los síntomas agudos se resuelven de forma espontánea en prácticamente todos los pacientes, que luego inician la fase asintomática o indeterminada. La enfermedad de Chagas crónica se manifiesta años o incluso décadas más tarde, cuando se produce insuficiencia cardíaca por dilatación de varias cavidades cardíacas, fibrosis, adelgazamiento de la pared ventricular, formación de aneurismas (en especial, en el ápex del ventrículo izquierdo) y trombosis mural.

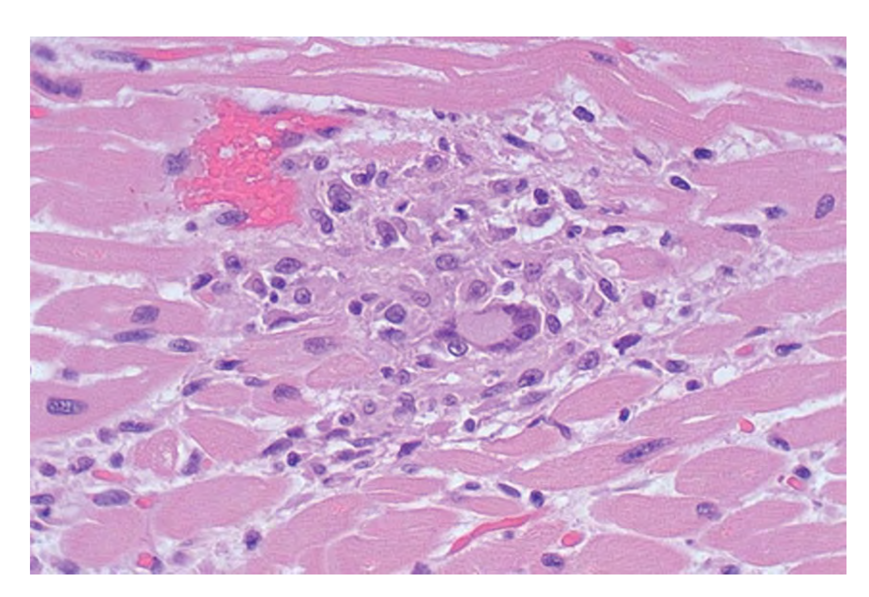


FIGURA 2-79 Miocarditis, vista microscópica

Aquí se muestra un granuloma con una célula gigante, junto con necrosis de los miocitos. No se identifican organismos infecciosos, por lo que el término aplicado es, simplemente, *miocarditis de células gigantes*. Hay una forma rara de miocarditis idiopática que se ve principalmente en adultos jóvenes o de mediana edad. Tiene un mal pronóstico.

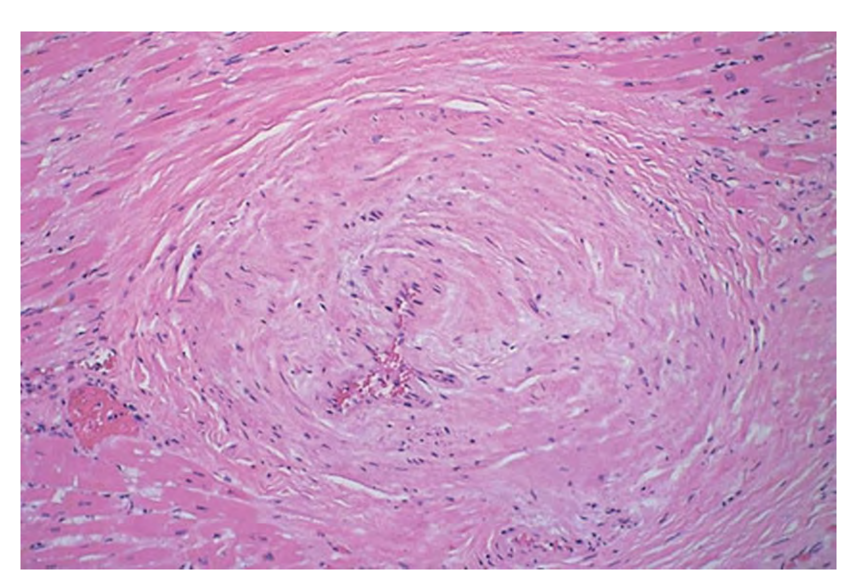


FIGURA 2-80 Arteriopatía, vista microscópica

Las arterias coronarias periféricas pueden sufrir esclerosis, tal como se observa aquí en una rama arterial con una luz muy pequeña, en un caso con hipertensión crónica. Pueden verse hallazgos similares en la miocardiopatía inducida por cocaína. Los efectos agudos de la cocaína, incluyendo la muerte súbita, pueden estar asociados al efecto catecolamínico con necrosis de los miocitos, incluyendo las bandas de contracción. En el rechazo crónico del trasplante cardíaco se produce arteriopatía. De hecho, prácticamente todos los corazones trasplantados presentan algún grado de arteriopatía, que constituye el factor determinante de la supervivencia a largo plazo.

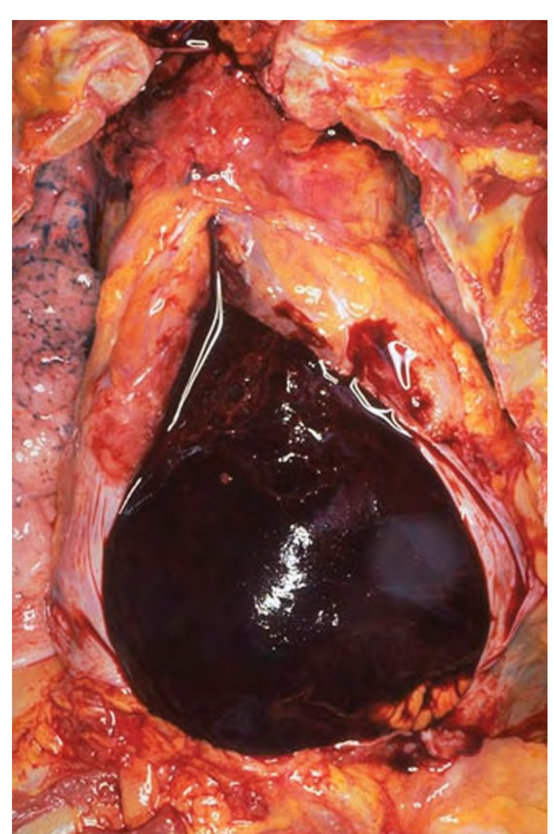


FIGURA 2-81 Hemopericardio, vista macroscópica

Obsérvese la sangre oscura en el saco pericárdico, abierto en la autopsia. Los traumatismos torácicos con fuerza contusa masiva (a menudo por desaceleración rápida en un accidente con impacto sobre el volante del vehículo) causan la rotura del miocardio o las arterias coronarias, con hemorragia en la cavidad pericárdica. La acumulación extensa de sangre en este espacio cerrado produce taponamiento cardíaco al impedir el llenado ventricular. Una disección aórtica que se extienda en sentido proximal también puede producir hemopericardio al disecar la sangre el espacio pericárdico.

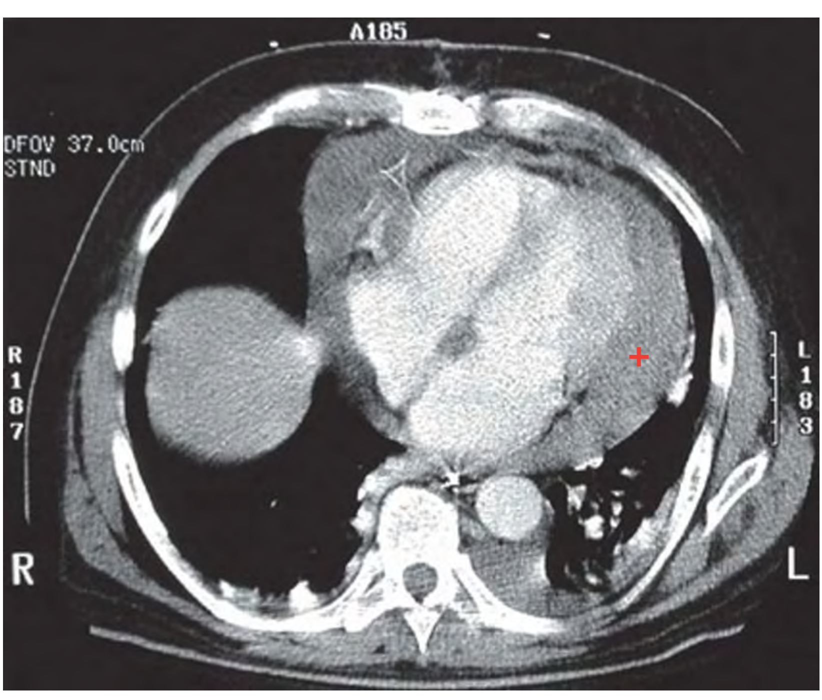


FIGURA 2-82 Derrame pericárdico, tomografía computarizada

Esta TC torácica pone de manifiesto un gran derrame (+) en la cavidad pericárdica. A la derecha aparece la cúpula hepática. Una pericarditis serosa aguda, con exudado inflamatorio mínimo pero transudado significativo de líquido, puede producir hallazgos similares.



FIGURA 2-83 Pericarditis fibrinosa, vista macroscópica

Se ha reflejado una ventana de pericardio adherente para exponer la superficie epicárdica del corazón. Las finas bandas de exudado fibrinoso se extienden desde la superficie epicárdica hasta el pericardio. Éste es el aspecto característico de la pericarditis fibrinosa. Un hallazgo clínico clave es el roce pericárdico (auscultado por el estudiante en la noche del ingreso pero, a causa de la acumulación creciente de líquido seroso, ausente cuando el médico adjunto explora al paciente a la mañana siguiente, siendo entonces más apropiado el término *pericarditis serofibrinosa*). La pericarditis fibrinosa difusa es más típica de procesos sistémicos como la uremia o el LES, en tanto que la pericarditis focal puede asociarse a un IM transmural (síndrome de Dressler).



FIGURA 2-84 Pericarditis fibrinosa, vista macroscópica

La superficie epicárdica del corazón pone de manifiesto un exudado fibrinoso. Éste es otro ejemplo de pericarditis fibrinosa. Estas superficies tienen un aspecto rugoso, con un exudado formado por bandas de fibrina. Se aplica el término de pericarditis de «pan con mantequilla» *(bread-and-butter)*, aunque el aspecto recuerda más al resultado de la caída del pan con mantequilla sobre la alfombra. La fibrina puede producir un roce a la auscultación, producido al rozar unas con otras las bandas de fibrina del epicardio y el pericardio. En general, un cierto grado de derrame seroso también acompaña al exudado fibrinoso. Sin embargo, el volumen de líquido no suele ser suficiente para producir taponamiento cardíaco. La mayoría de los casos se resuelven sin colagenización significativa, de manera que no se interfiere de forma relevante con el movimiento de la pared ventricular.

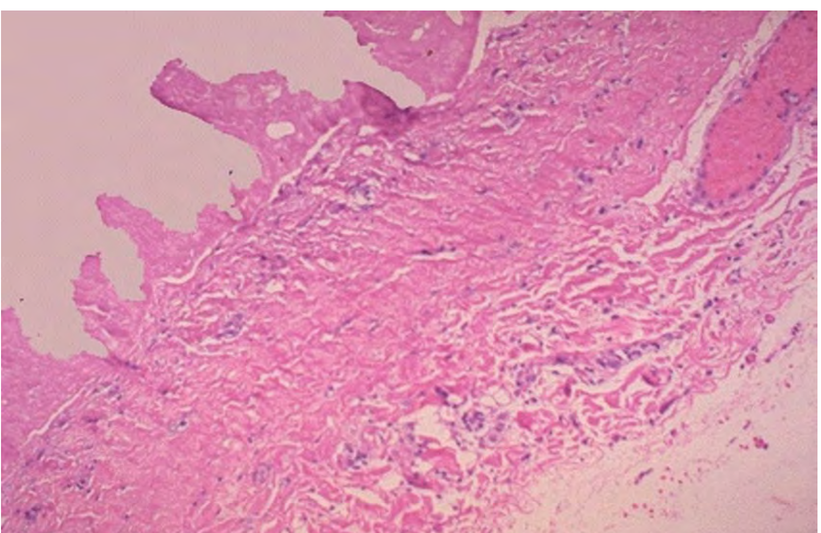




FIGURA 2-85 Pericarditis fibrinosa, vista microscópica

La superficie pericárdica aquí mostrada pone de manifiesto bandas de fibrina de color rosado que se proyectan hacia la superficie. Hay inflamación subyacente. Con el tiempo, la fibrina puede organizarse y desaparecer, aunque a veces pueden quedar adherencias. La pericarditis fibrinosa es el resultado de inflamación o lesiones vasculares productoras de exudado de fibrina que, de forma típica, se acompaña de líquido. Las causas incluyen un infarto del miocardio subyacente, uremia, carditis reumática, enfermedades autoinmunes (aunque en éstas el derrame es predominantemente seroso con más frecuencia), radiación torácica y traumatismos.

FIGURA 2-86 Pericarditis hemorrágica, vista macroscópica

El pericardio está abierto y reflejado para poner de manifiesto una pericarditis que presenta no sólo bandas de fibrina, sino también hemorragia. Así pues, este proceso se denomina *pericarditis hemorrágica*. En realidad se trata de una pericarditis fibrinosa con hemorragia. Si no hubiese inflamación, la acumulación de sangre en el saco pericárdico recibiría el nombre de *hemopericardio*. Las causas incluyen metástasis epicárdicas, tuberculosis, diátesis hemorrágica y cirugía cardíaca.

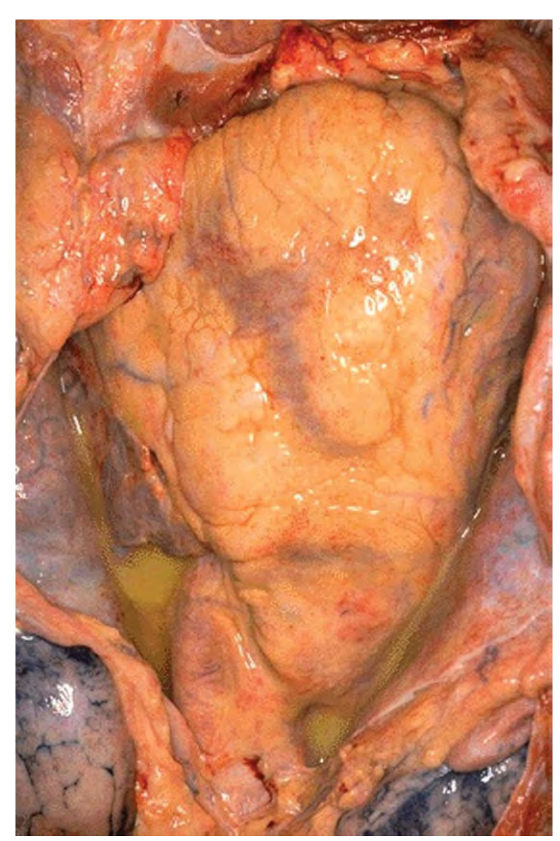


FIGURA 2-87 Pericarditis purulenta, vista macroscópica

El saco pericárdico está abierto y reflejado. Obsérvese el exudado amarillento que se ha acumulado en la porción inferior del saco pericárdico. En este proceso habitualmente se encuentra implicado un organismo bacteriano y, de forma característica, la infección se propaga desde los pulmones adyacentes. La pericarditis purulenta puede tener componentes variables de exudado fibrinoso y derrame seroso, y si la inflamación es pronunciada, incluso puede hacerse hemorrágica.

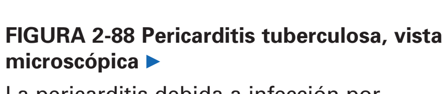


FIGURA 2-88 Pericarditis tuberculosa, vista microscópica

La pericarditis debida a infección por *Mycobacterium tuberculosis* puede producir inflamación granulomatosa extensa y la calcificación resultante puede restringir de forma grave la movilidad cardíaca *(pericarditis constrictiva)*. Aquí se muestra la inflamación granulomatosa de la superficie cardíaca. Se trata de un proceso crónico.

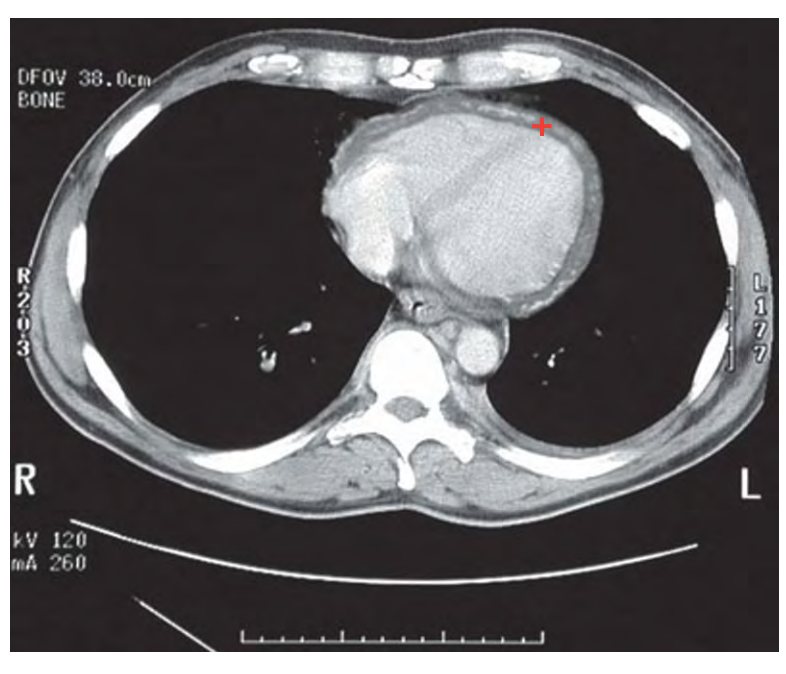


FIGURA 2-89 Pericarditis constrictiva, tomografía computarizada

En esta TC torácica hay un pericardio engrosado que constriñe el corazón. En el pericardio engrosado pueden verse áreas más brillantes de calcificación (+). Se comprobó que se trataba de una pericarditis tuberculosa. El engrosamiento y la calcificación limitan el movimiento cardíaco y producen la denominada *pericarditis constrictiva,* que se acompaña del hallazgo clínico del pulso paradójico, con una disminución exagerada (>10 mmHg) de la amplitud de la pulsación arterial durante la inspiración y un aumento de la amplitud del pulso durante la espiración. La pericarditis constrictiva no es frecuente, ya que la mayoría de las formas de pericarditis se resuelven sin cicatrización significativa. Sin embargo, la pericarditis tuberculosa o la pericarditis purulenta grave pueden producir esta complicación.

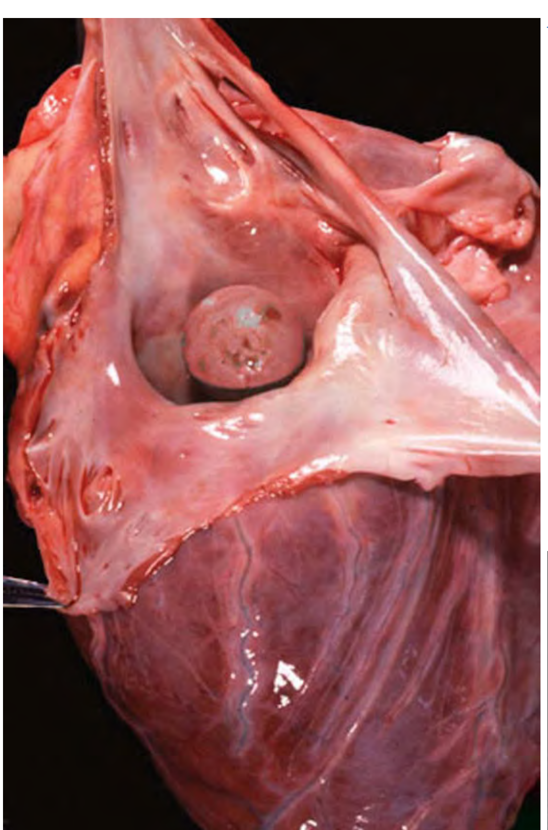


FIGURA 2-90 Mixoma cardíaco, vista macroscópica

La aurícula izquierda está abierta para poner de manifiesto la neoplasia cardíaca primaria más frecuente: el mixoma auricular. Estas masas benignas se encuentran adheridas a la pared auricular en más del 90% de los casos, pero también pueden surgir en la superficie valvular o la pared ventricular. Los mixomas pueden producir un efecto de válvula de bola al ocluir de manera intermitente el orificio de la válvula auriculoventricular y producir hallazgos clínicos reminiscentes de un ataque isquémico transitorio. La elaboración de interleucina-6 por el tumor puede producir fiebre y malestar general. También puede producirse embolización de fragmentos tumorales. Los mixomas se diagnostican fácilmente mediante ecocardiografía y la extirpación quirúrgica no presenta problemas.

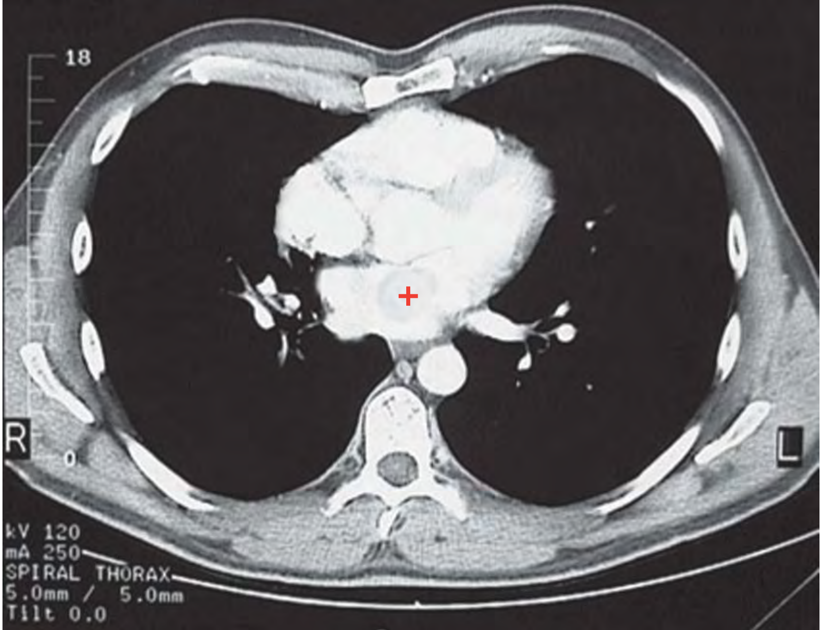


FIGURA 2-91 Mixoma cardíaco, tomografía computarizada

Esta TC torácica pone de manifiesto un mixoma (+) auricular izquierdo, levemente circunscrito, en un paciente con historia de síncopes. Aunque son infrecuentes, los mixomas son los tumores cardíacos primarios más comunes, y la mayoría de ellos se localizan en las aurículas, donde los de mayor tamaño pueden causar obstrucción focal de la salida. Partes de un mixoma pueden desprenderse y embolizar, a menudo al cerebro, produciendo manifestaciones clínicas de ictus.

FIGURA 2-92 Mixoma cardíaco, vista microscópica

Esta vista microscópica a gran aumento de un mixoma cardíaco pone de manifiesto una celularidad mixta. Sólo están presentes células fusiformes con pequeño citoplasma rosado poco abundante, dispersas por una estroma mixoide laxa. Aunque la mayoría de los mixomas surgen de forma esporádica, aproximadamente el 10% de los casos se asocian al síndrome familiar de Carney, que es autosómico dominante y que en la mitad de los casos presenta un gen *PRKA1* mutado. Hay que pensar en este síndrome en presencia de mixomas cardíacos o extracardíacos múltiples.



FIGURA 2-93 Rabdomioma cardíaco, vista macroscópica

Este niño de 2 años de edad murió de forma repentina. En la autopsia se observa una gran masa tumoral blanca y firme que ocupaba la mayor parte del ventrículo izquierdo y obstruía el flujo sanguíneo. Estos tumores cardíacos primarios son raros y se ven principalmente en los niños. Se piensa que estas lesiones son hamartomas o malformaciones, más que auténticas neoplasias. Los rabdomiomas cardíacos, aunque raros, son los tumores cardíacos primarios más frecuentes en los niños. También pueden verse asociados a la esclerosis tuberosa. Desde el punto de vista microscópico, las células están dotadas de procesos prominentes que les proporcionan un aspecto «en araña».

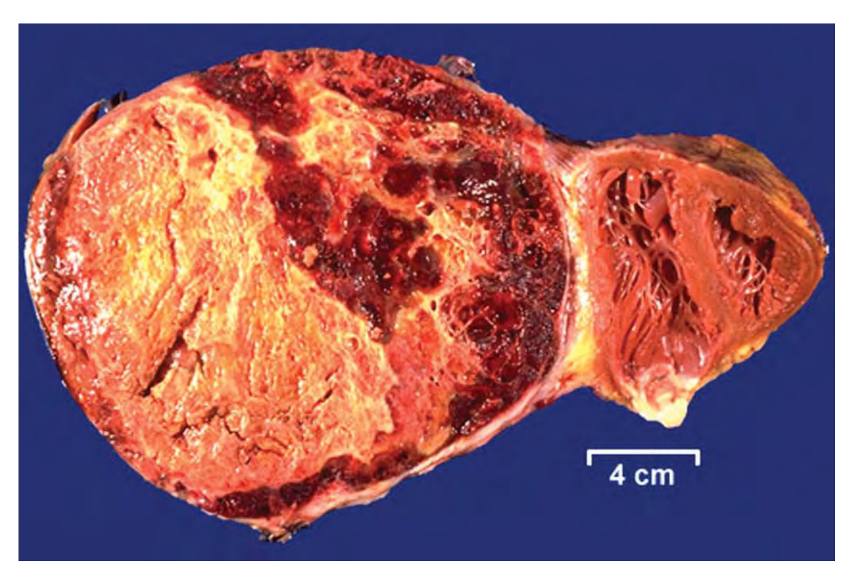


FIGURA 2-94 Angiosarcoma cardíaco, vista macroscópica

Esta neoplasia maligna surge en el epicardio en el surco entre la aurícula y ventrículo derechos. Aunque raro, es una de las más frecuentes neoplasias malignas primarias del corazón. Desde el punto de vista macroscópico, es una masa de aspecto abigarrado y hemorrágico. Las células neoplásicas son entre rectangulares y fusiformes, forman espacios vasculares mal definidos y son positivas para vicentina y CD-34, pero negativas para citoqueratina. El diagnóstico diferencial es con el sarcoma de Kaposi, que en general se manifiesta por múltiples nódulos que raramente sobrepasan los 2 cm de tamaño. Los mesoteliomas tienden a constreñir el corazón y son negativos para CD-34. En este caso se llevó a cabo una resección completa con trasplante cardíaco ortotópico. Sin embargo, los sarcomas cardíacos tienen una gran tendencia a recidivar localmente.



FIGURA 2-95 Metástasis cardíacas, vista macroscópica

Los tumores cardíacos primarios son raros. Las metástasis cardíacas son más comunes, pero en conjunto son también raras (sólo aproximadamente del 5 al 10% de todos los tumores malignos producen metástasis cardíacas, que en general se acompañan de metástasis diseminadas). En la superficie epicárdica se ven nódulos de tumor metastático de color blanco-pardusco. Las metástasis pueden causar inflamación del pericardio y derrames, incluyendo pericarditis hemorrágica. Otro patrón de afectación cardíaca es el del carcinoma broncogénico con extensión contigua al corazón.

CAPÍTULO 3



Enfermedades de los hematíes

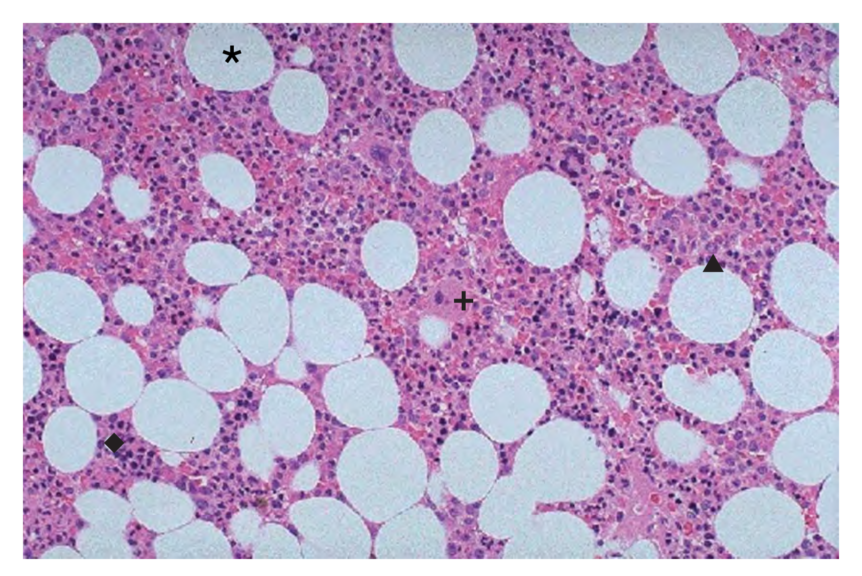


FIGURA 3-1 Médula ósea normal, vista microscópica

A mediano aumento, la médula ósea normal se ve como una mezcla de elementos hematopoyéticos y tejido adiposo. Esta médula procede de la cresta ilíaca posterior de una persona de mediana edad, de modo que es un 50% celular. La médula es un 50% celular a la edad de 50 años y después disminuye el 10% cada década. En edades muy avanzadas, la hematopoyesis residual se concentra en su mayor parte en vértebras, esternón y costillas. Los islotes eritroides (◆) y los precursores granulocíticos (▲) forman el grueso de los componentes hematopoyéticos, mezclados con esteatocitos (*). Las células multinucleadas de gran tamaño son megacariocitos (+). También están presentes un escaso número de linfocitos, principalmente células B de memoria, y células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas.

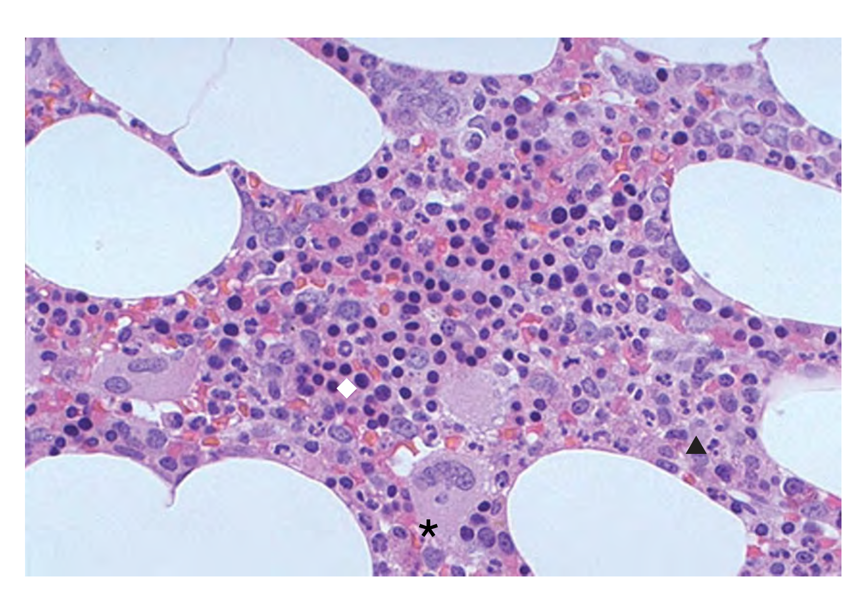


FIGURA 3-2 Médula ósea normal, vista microscópica

Obsérvese, a gran aumento, la presencia de megacariocitos (*), islotes eritroides (◆) y precursores granulocíticos (▲). La ratio mieloide-eritroide normal es de aproximadamente 2:1 o 3:1. Se necesita un índice de proliferación alto de células troncales positivas para CD34, que se diferencian hacia diversas unidades formadoras de colonias (CFU) bajo la influencia del ligando c-*KIT*, ya que en la circulación los granulocitos duran menos de un día; las plaquetas, menos de una semana, y los hematíes, alrededor de 120 días. La eritropoyetina induce la producción de hematíes; la trombopoyetina, la formación de plaquetas; el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), la proliferación de granulocitos y monocitos-macrófagos, y el factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF), la producción de neutrófilos.

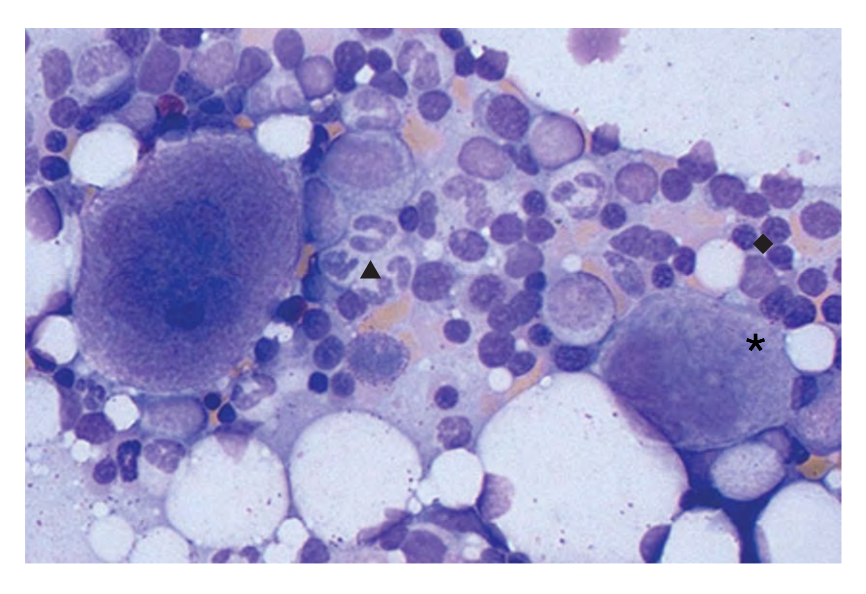


FIGURA 3-3 Frotis de médula ósea normal, vista microscópica

En este frotis de médula ósea a gran aumento, obsérvese la presencia de megacariocitos (*), precursores eritroides (◆) y precursores granulocíticos (▲). Los precursores eritroides son nucleados, pero normalmente el núcleo se pierde antes de que los hematíes maduros sean liberados a la circulación. Los hematíes recién liberados, denominados reticulocitos, presentan un leve incremento del volumen corpuscular medio y un incremento del contenido de ARN que les da un aspecto ligeramente basófilo. Este ARN puede precipitarse mediante una tinción supravital para la identificación y cuantificación (recuento) de reticulocitos. Las plaquetas se forman por extrusión del citoplasma de los megacariocitos.

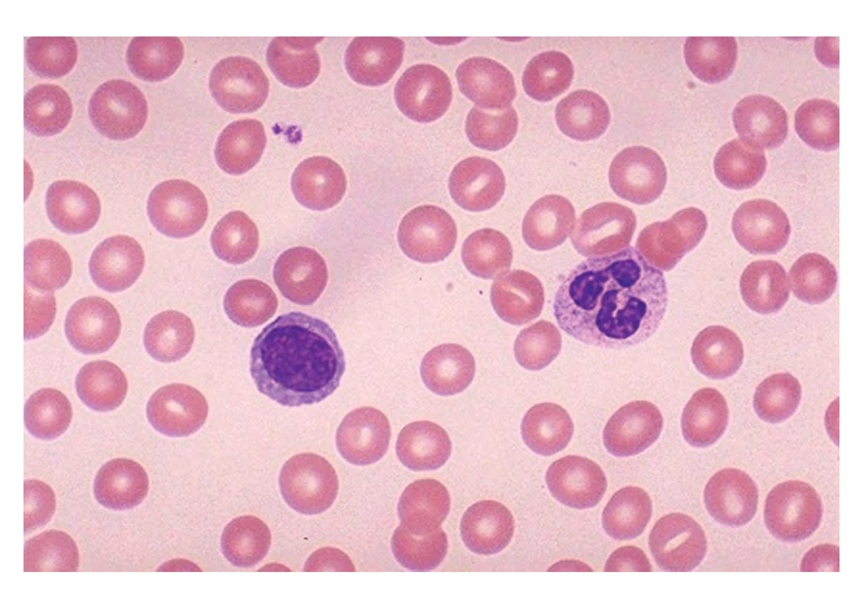


FIGURA 3-4 Frotis de sangre periférica normal, vista microscópica

Hematíes normales, cuya zona de palidez central ocupa aprox. un tercio del diámetro del hematíe. Estos hematíes ponen de manifiesto una variación mínima en tamaño (anisocitosis) y forma (poiquilocitosis). También puede verse una pequeña plaqueta teñida de azul. Compárese un linfocito maduro normal, situado a la izquierda, con un neutrófilo segmentado (leucocito polimorfonuclear, o PMN), situado a la derecha. El tamaño de un hematíe es aproximadamente dos tercios el de un linfocito normal. La hemoglobina de los hematíes proporciona la mayor parte de la capacidad portadora de oxígeno:

$$\text{Contenido de } O_2 = 1{,}34 \times \text{Hgb} \times \text{saturación} + (0{,}0031 \times P_{O_2})$$

Con una Hgb de 15 g/dl, una PaO_2 de 100 mmHg y una saturación de O_2 96%, el contenido de O_2 de la sangre al abandonar los capilares pulmonares es de 19,6 ml O_2/dl.

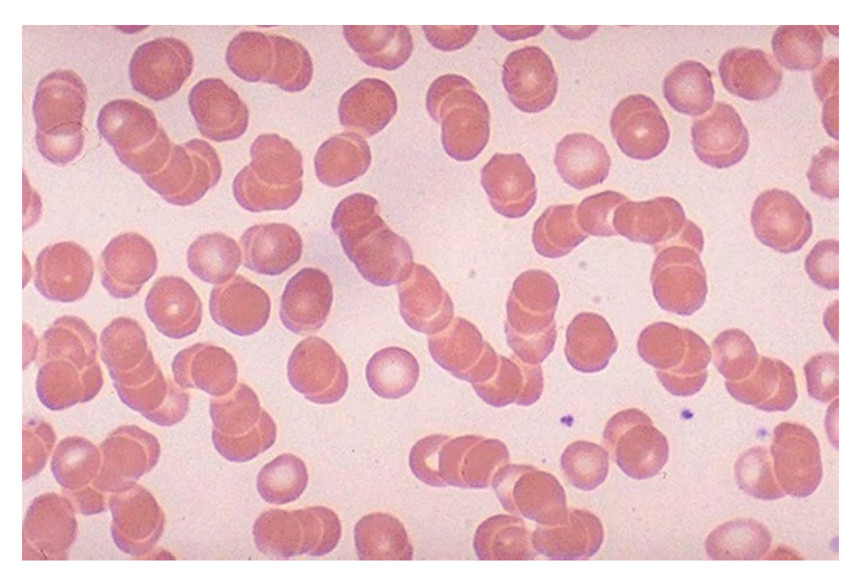


FIGURA 3-5 Formación de *rouleaux*, vista microscópica

Los hematíes están amontonados, formando largas cadenas conocidas como *rouleaux*. Este fenómeno tiene lugar cuando aumentan las proteínas séricas, en particular, el fibrinógeno, la proteína C reactiva y las globulinas. Estas cadenas largas de hematíes sedimentan fácilmente cuando se las deja en reposo en una columna. Éste es el mecanismo para medir la velocidad de sedimentación globular (VSG), que aumenta de forma inespecífica cuando hay inflamación y se elevan las proteínas séricas de «fase aguda». Así pues, la VSG es un indicador inespecífico de los procesos inflamatorios.

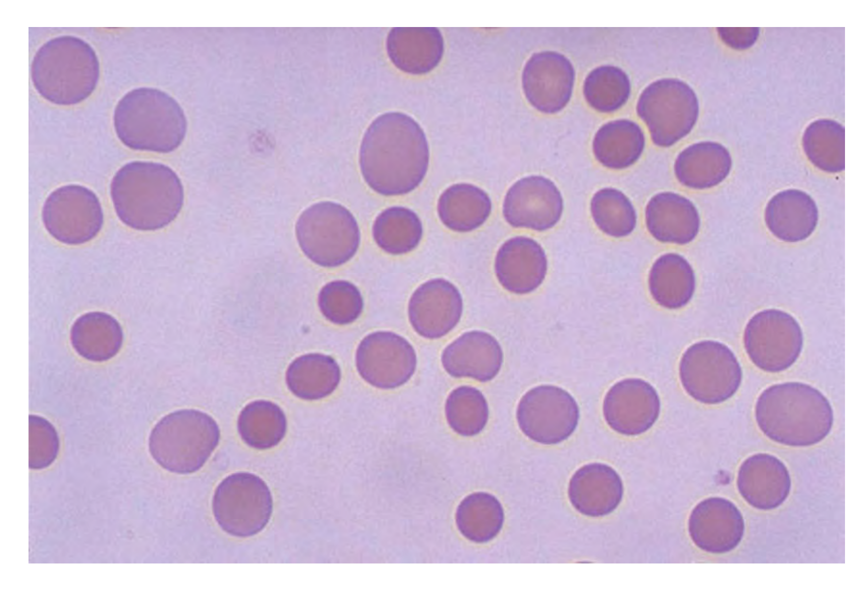


FIGURA 3-6 Anemia hemolítica, vista microscópica

Este frotis de sangre periférica pone de manifiesto numerosos hematíes pequeños que carecen de la zona de palidez central: esferocitos. Hay algunos reticulocitos de mayor tamaño, teñidos de azul, liberados por la médula para compensar la pérdida de hematíes. Este paciente sufría una anemia hemolítica autoinmune debida al revestimiento de la superficie de los hematíes con anticuerpos. A continuación, se eliminan porciones de las membranas de los hematíes, principalmente en el bazo, disminuyendo el tamaño de los hematíes (microcitosis). La reducción del tamaño o el número de los hematíes produce anemia. La médula ósea responde a la anemia con aumento de la eritropoyesis, lo que se traduce en un incremento del recuento de reticulocitos. El aumento del recambio de los hematíes, con aceleración del reciclado, provoca hiperbilirrubinemia no conjugada (indirecta).

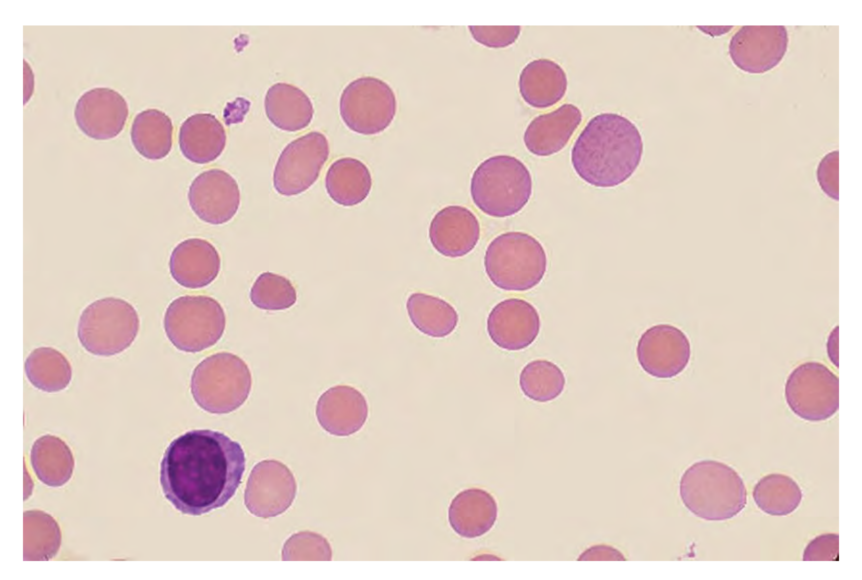


FIGURA 3-7 Esferocitosis hereditaria, vista microscópica

El tamaño de muchos de estos hematíes es bastante reducido, con pérdida de la zona central de palidez y de la forma bicóncava. Estos hematíes se denominan esferocitos. En la esferocitosis hereditaria, proceso autosómico dominante que es más frecuente en los europeos del norte, hay una ausencia de proteínas clave del citosqueleto y las membranas de los hematíes, como son la espectrina y la anquirina. Esto produce una inestabilidad de la membrana que hace que la célula adopte el menor volumen posible, el de una esfera. En el laboratorio, este fenómeno se manifiesta como un aumento de la fragilidad osmótica. Los esferocitos no sobreviven en la circulación tanto tiempo como los hematíes normales. Obsérvese el reticulocito, que traduce un aumento de la producción de hematíes en la médula ósea.

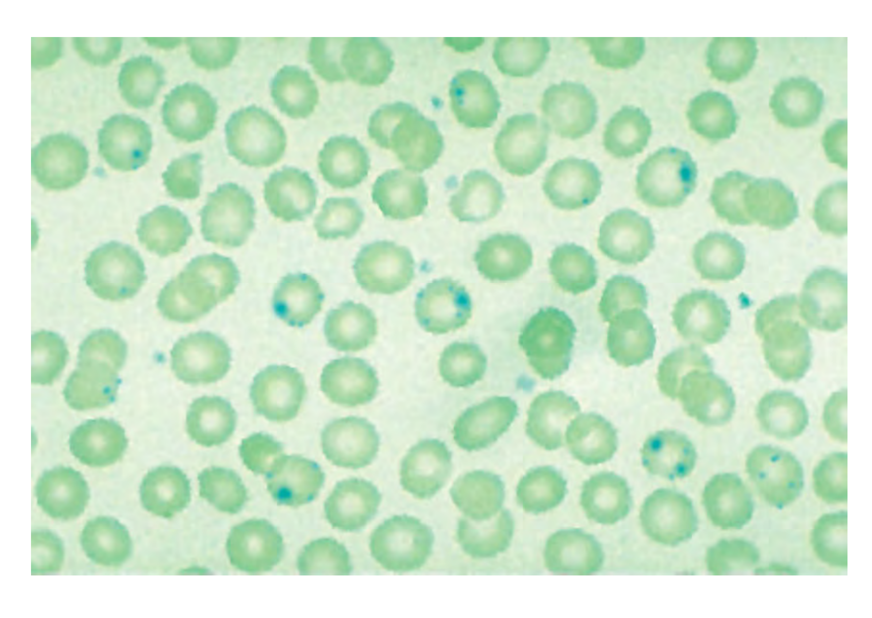


FIGURA 3-8 Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, vista microscópica

Este frotis de sangre periférica teñido con azul de metileno pone de manifiesto hematíes con cuerpos de Heinz en la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). El defecto tiene lugar en la vía HMP, que ayuda a proteger a los hematíes de la oxidación. Esta enfermedad ligada al cromosoma X, presente en el 12% de los hombres afroamericanos, también se ve en los habitantes de la cuenca mediterránea, incluyendo Italia, Grecia y Turquía. Los hematíes más antiguos sufren hemólisis cuando se exponen a agentes oxidantes tales como primaquina, sulfamidas, familia de la nitrofurantoína, aspirina y fenacetina. Ciertas comidas, como las habas, pueden tener un efecto parecido. La deficiencia de G6PD es asintomática hasta que se produce una situación de sobrecarga por infección o ingestión de un fármaco oxidante. Los hallazgos de laboratorio pueden incluir anemia, reticulocitosis, hiperbilirrubinemia indirecta y disminución de la haptoglobina.

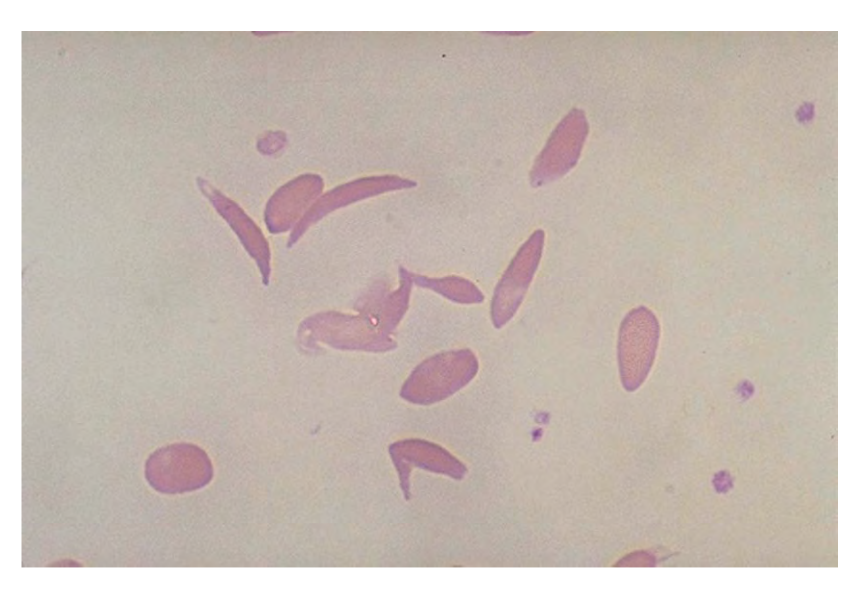


FIGURA 3-9 Anemia de células falciformes, vista microscópica

Ésta es una anemia de células falciformes en crisis falciforme. La hemoglobina S anormal es propensa a la polimerización con formación de tactoides cuando baja la tensión de oxígeno y los hematíes adoptan formas en hoz, alargadas y delgadas, que no intercambian bien el oxígeno. Las células falciformes son propensas a adherirse unas a otras y taponar los pequeños vasos provocando un descenso del flujo sanguíneo e isquemia por liberación disminuida de oxígeno a los tejidos, con hallazgos clínicos tales como dolores agudos de abdomen, tórax y espalda. La electroforesis de la hemoglobina en la enfermedad de células falciformes pondrá de manifiesto del 90 al 95% Hgb S, del 1 al 3% Hgb A2 y del 5 al 10% Hgb F. En el rasgo de células falciformes, hay del 40 al 45% Hgb S, del 55 al 60% Hgb A1 y cantidades normales (del 1 al 3%) de Hgb A2, en tanto que los hematíes presentan mínimos cambios falciformes.



FIGURA 3-10 Anemia de células falciformes, vista macroscópica

El defecto genético de la Hgb S es una única mutación puntual con una sustitución glu → val. Aunque en la primera infancia el bazo puede estar aumentado de tamaño en la anemia de células falciformes, la estasis continua y el atrapamiento de hematíes anormales en el bazo provoca infartos extensos que hacen que se reduzca en gran medida el tamaño del bazo al alcanzar la adolescencia. Este fenómeno se denomina *autoesplenectomía*. Aquí se muestra el pequeño bazo residual de un paciente adolescente con anemia de células falciformes. La falta de bazo predispone al paciente a las infecciones, en particular por bacterias encapsuladas tales como el neumococo. En Estados Unidos, la frecuencia del gen de la Hgb S entre los afroamericanos es aproximadamente de 1 en 25, con una proporción de portadores de 1 en 12 y, por lo tanto, una probabilidad de 1 en 625 de sufrir la anemia de células falciformes.

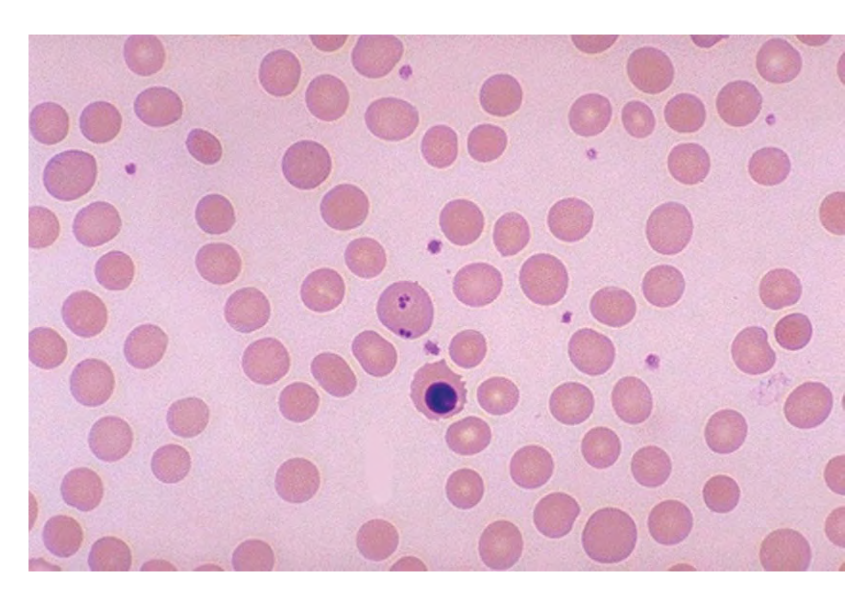


FIGURA 3-11 Cuerpos de Howell-Jolly, vista microscópica

El hematíe situado en el centro de este frotis de sangre periférica contiene dos cuerpos de Howell-Jolly de color azul oscuro, que son inclusiones de restos de cromatina nuclear. También hay un hematíe nucleado inmediatamente por debajo de este hematíe. Los hematíes anormales y los hematíes envejecidos que se aproximan a los 120 días de vida son eliminados en el bazo. En un frotis de sangre periférica, el aumento de poiquilocitosis, anisocitosis e inclusiones en los hematíes sugiere que el paciente no tiene bazo. La presencia de un hematíe nucleado es característica de hemólisis con aumento del recambio de los hematíes, de modo que la médula ósea libera no sólo reticulocitos, sino también precursores de hematíes.

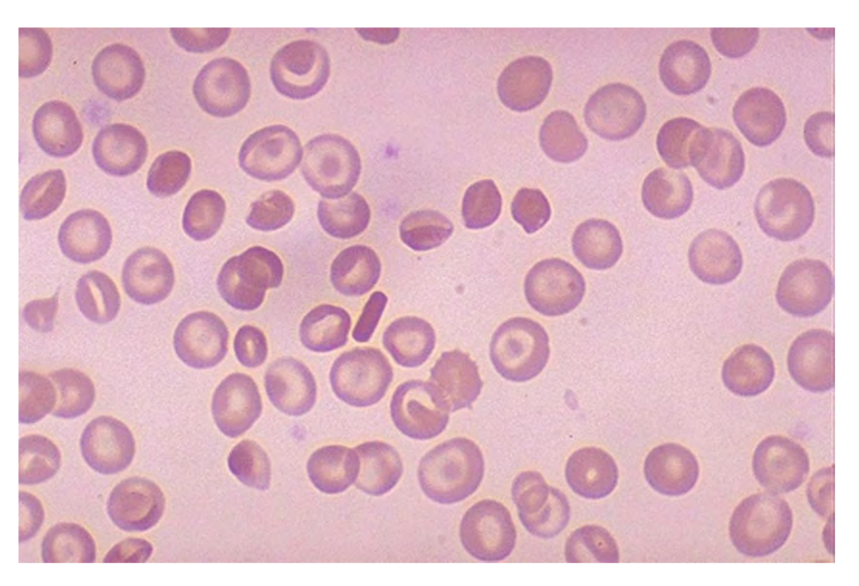


FIGURA 3-12 Hemoglobinopatía SC, vista microscópica

Este paciente tiene en sus hematíes Hgb S y Hgb C. Con la hemoglobinopatía SC, los hematíes pueden adoptar cambios falciformes, pero no con tanta frecuencia como con la hemoglobinopatía SS (anemia de células falciformes). La Hgb C provoca la formación de células en «diana» —hematíes que tienen un punto rojizo central dentro de la zona de palidez, tal como se muestra en este frotis de sangre periférica—. En el centro del campo hay un hematíe rectangular que es indicativo de un cristal de Hgb C, también característico de la hemoglobinopatía C.

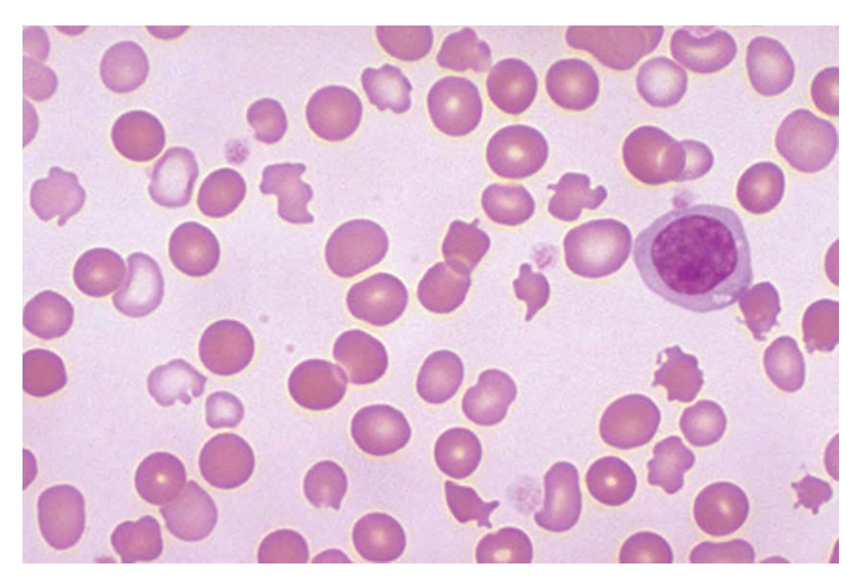


FIGURA 3-13 β-Talasemia mayor, vista microscópica

Este frotis de sangre periférica pone de manifiesto una poiquilocitosis pronunciada (hematíes con formas anómalas), así como un cierto grado de anisocitosis (variación en el tamaño de los hematíes) y muchos hematíes de pequeño tamaño (microcitosis). Este paciente sufre β-talasemia, enfermedad hereditaria con síntesis deficiente de cadenas de β-globina, eritropoyesis inefectiva y anemia microcítica crónica. El aumento de la producción de Hgb F y Hgb A2 logra una compensación parcial. Algunos de estos hematíes se parecen a las piezas de un rompecabezas. Los pacientes con afectación más grave (β-talasemia mayor) presentan un aumento de la absorción de hierro que produce hemocromatosis. La sobrecarga de hierro empeora si se administran transfusiones múltiples para tratar la anemia crónica. Cada unidad de hematíes contiene 250 mg de hierro.

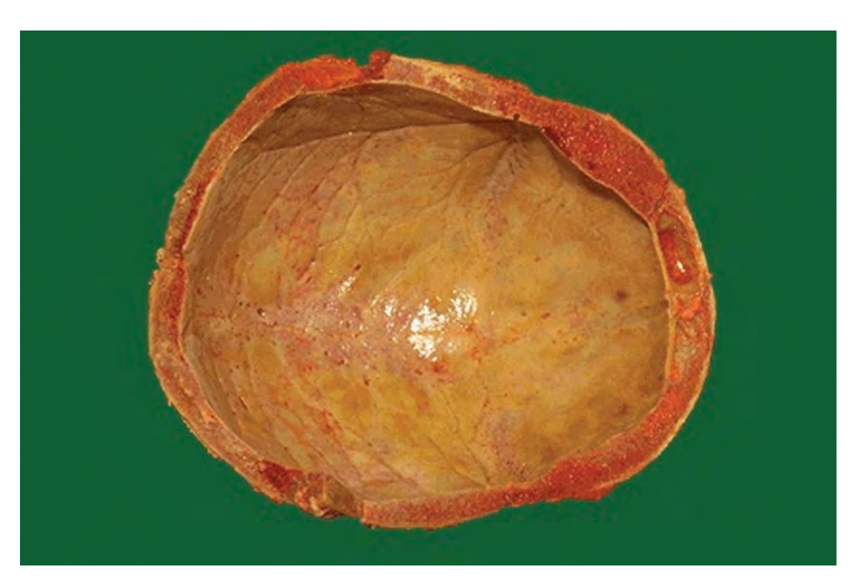


FIGURA 3-14 β-talasemia mayor, vista macroscópica

Las anemias crónicas graves (como las talasemias y la anemia de células falciformes) pueden asociarse a un incremento de la producción de hematíes en la médula ósea. Este estímulo de la eritropoyesis puede aumentar la masa medular y producir una expansión de la médula en ciertas localizaciones, como el cráneo aquí mostrado, en las cuales no está normalmente presente. Este incremento de la médula en el cráneo puede producir una prominencia frontal como resultado del cambio de la forma del cráneo. En otras localizaciones también pueden producirse deformidades óseas, con fracturas.

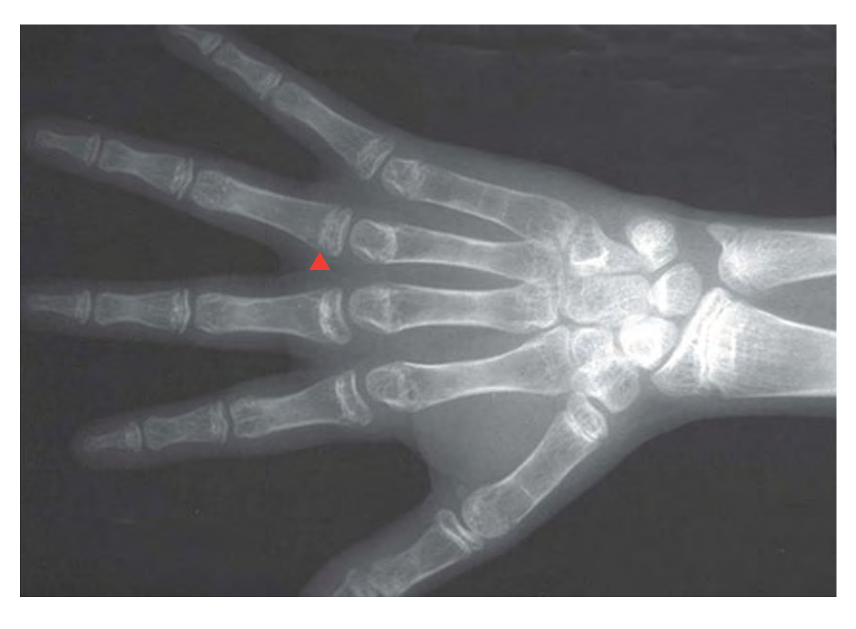


FIGURA 3-15 β-talasemia mayor, radiografía

Este paciente sufre β-talasemia mayor, enfermedad hereditaria de la síntesis de cadenas de β-globina que produce eritropoyesis inefectiva y, para compensar, una expansión pronunciada de los espacios medulares. En consecuencia, pueden aparecer prominencias óseas, como las que se aprecian en las regiones epifisarias (▲) de este hombre de 20 años de edad. La hemocromatosis puede producir miocardiopatía, insuficiencia hepática, y diabetes bronceada al depositarse el hierro en los islotes de Langerhans.

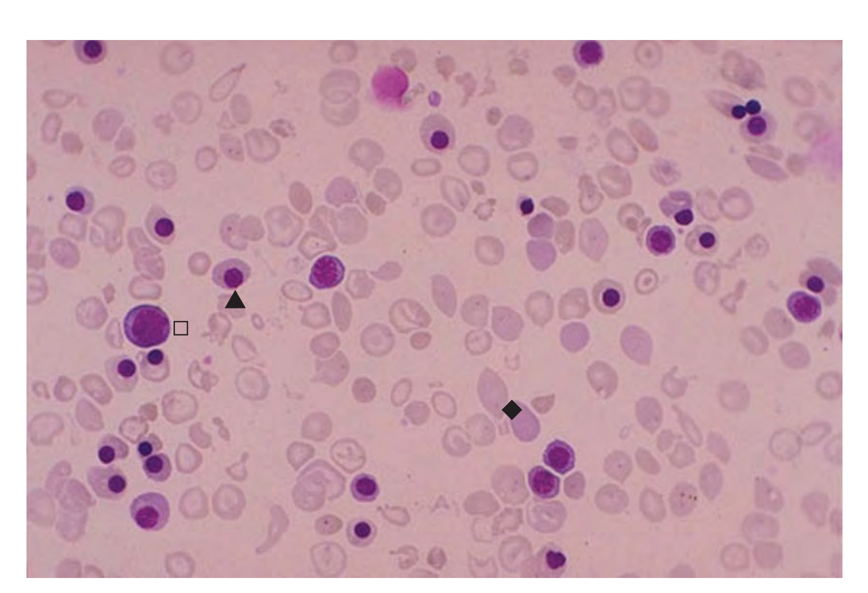


FIGURA 3-16 α-talasemia mayor, vista microscópica

El frotis de sangre periférica que aquí se muestra procede de un feto con α-talasemia mayor, nacido muerto con hidropesía grave. Obsérvese como la producción predominante de hemoglobina de Barts, debida a la falta de síntesis de cadenas de α-globina, produce anisocitosis y poiquilocitosis pronunciadas de los hematíes, con expansión de la eritropoyesis y presencia de muchos hematíes inmaduros en sangre periférica, con policromasia (◆), hematíes nucleados (▲) e incluso eritroblastos (□). La α-talasemia mayor se produce cuando hay mutaciones en los cuatro genes de las cadenas de α-globina. La α-talasemia menor, que se traduce en una anemia microcítica, es consecuencia de mutaciones que afectan tan sólo a dos de las cadenas de α-globina.

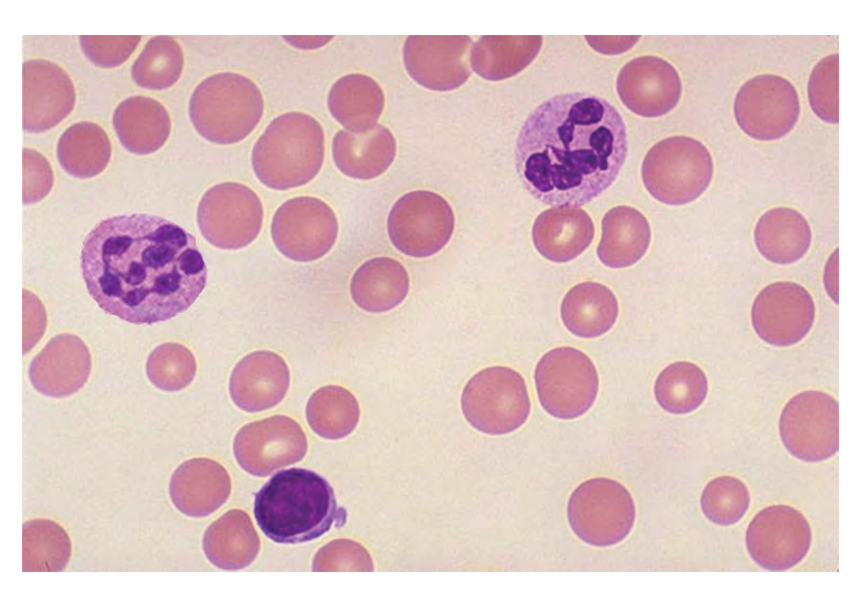


FIGURA 3-17 Anemia megaloblástica, vista microscópica

Se observan neutrófilos hipersegmentados y macroovalocitos en un caso de anemia perniciosa. El neutrófilo a la izquierda tiene ocho lóbulos en lugar de los tres o cuatro habituales. La anemia perniciosa puede deberse a deficiencia de folato o de vitamina B_{12}. El aumento de tamaño de los hematíes (macrocitosis) es difícil de apreciar en un frotis de sangre. Compárense los hematíes con el linfocito situado en la zona central inferior izquierda. El hemograma pone de manifiesto un aumento pronunciado del volumen corpuscular medio. El volumen corpuscular medio puede estar levemente aumentado en pacientes que se estén recuperando de una pérdida hemática o de una anemia hemolítica, ya que los hematíes recién liberados, los reticulocitos, tienen mayor tamaño que los hematíes normales, cuyo volumen disminuye a medida que envejecen.

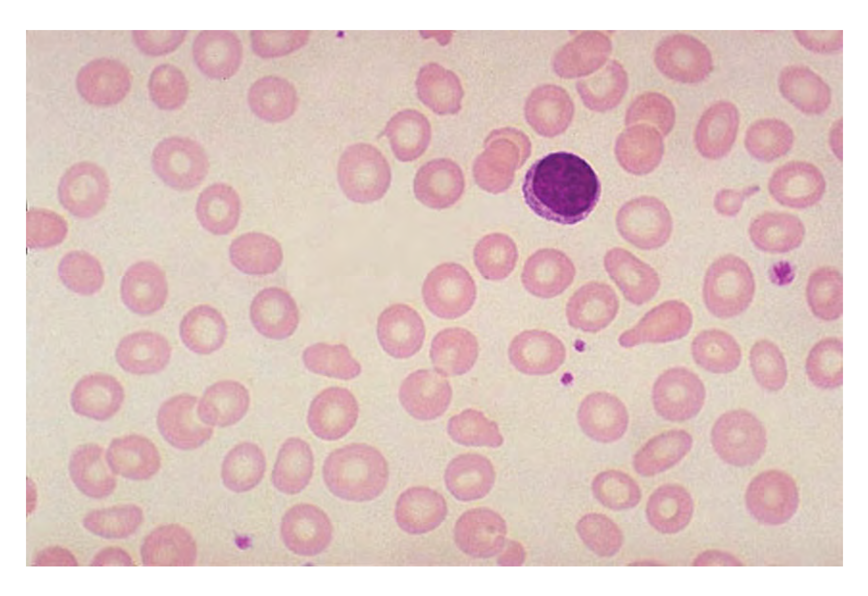


FIGURA 3-18 Anemia hipocrómica, vista microscópica

Los hematíes aquí mostrados son más pequeños que los normales y su zona de palidez central está aumentada de tamaño. Esto es indicativo de una anemia hipocrómica (menos hemoglobina en cada hematíe) y microcítica (menor tamaño de cada hematíe). También hay anisocitosis (variación en tamaño) y poiquilocitosis (variación en forma). La causa más frecuente de anemia hipocrómica microcítica es la deficiencia de hierro. La deficiencia nutricional más común es la falta de hierro en la dieta. Así pues, la anemia por deficiencia de hierro es frecuente, y los individuos con mayor riesgo son los niños y las mujeres en edad reproductiva (a causa de las pérdidas menstruales de sangre y los embarazos).

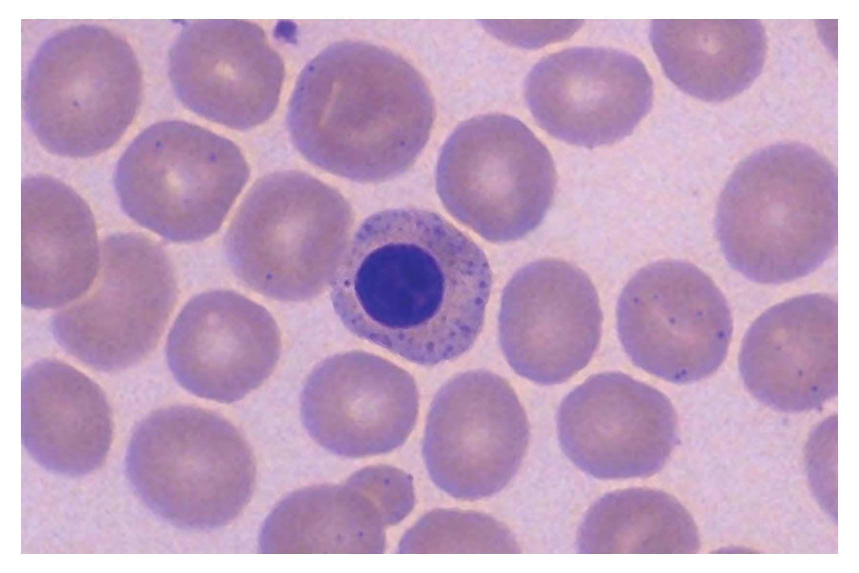


FIGURA 3-19 Punteado basófilo, vista microscópica

En el centro de este frotis de sangre periférica se aprecia un hematíe nucleado con punteado basófilo del citoplasma. Este hallazgo sugiere una lesión tóxica de la médula ósea, como la intoxicación por plomo. Este punteado puede aparecer también en la anemia grave, como la anemia megaloblástica.

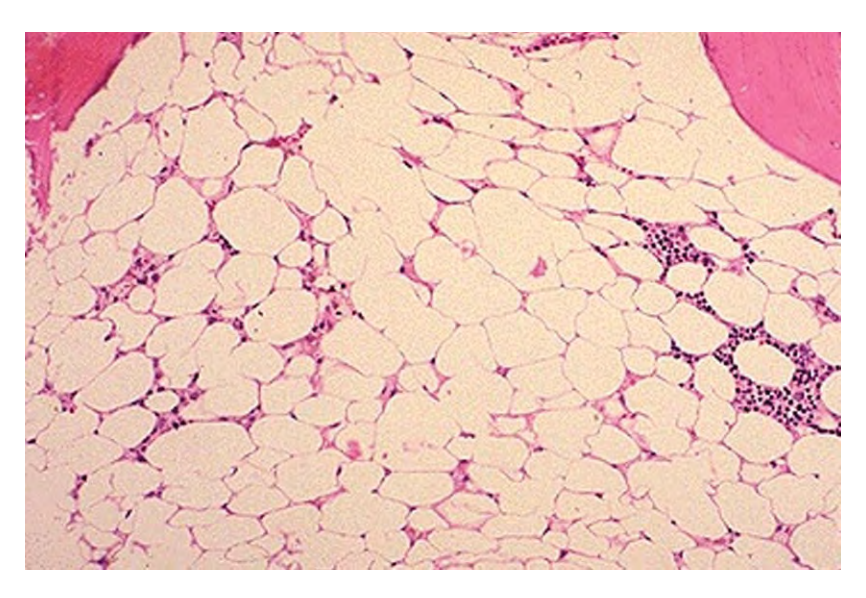


FIGURA 3-20 Anemia aplásica, vista microscópica

La reducción de los elementos hematopoyéticos de esta médula ósea, en la que quedan principalmente adipocitos, produce pancitopenia (anemia, neutropenia, trombocitopenia). La causa más frecuente es la terapia farmacológica, a menudo con fármacos tóxicos para la médula ósea, como son los agentes quimioterápicos. Dichos fármacos pueden lesionar o suprimir las células troncales de las cuales proceden las células eritroides, mieloides y megacariocíticas. La exposición a la radiación puede lesionar la médula ósea. La exposición a fármacos, como las sulfamidas, o las sustancias tóxicas, como el benceno, puede preceder al desarrollo de la aplasia medular. Algunos casos son idiopáticos. Si sobreviven células troncales positivas para CD34, la médula puede repoblarse.

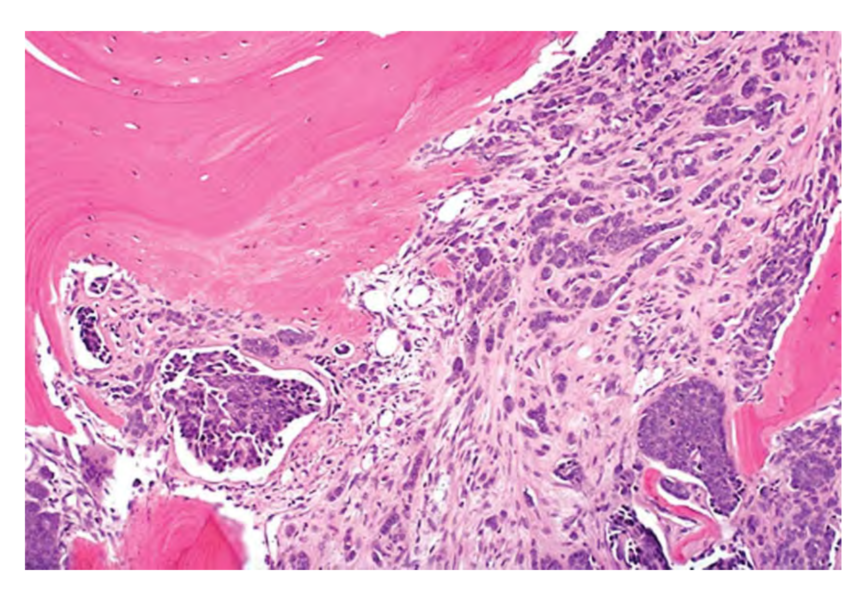


FIGURA 3-21 Anemia mielotísica, vista microscópica

Los espacios medulares situados entre las trabéculas óseas están ocupados por carcinoma metastásico que reemplaza a las células hematopoyéticas normales. La localización del tumor primario en este caso era la mama. Una gammagrafía ósea puede ayudar a identificar las metástasis, y una biopsia de médula ósea puede confirmar el diagnóstico. Se trata de un típico proceso ocupante de espacio que destruye una cantidad sustancial de médula, reduciendo así su capacidad de producir células hematopoyéticas (proceso mielotísico). Las metástasis, las leucemias y los linfomas, así como las infecciones, pueden producir este efecto. En consecuencia, la sangre periférica pone de manifiesto un aspecto leucoeritroblástico con leucocitos inmaduros y hematíes nucleados.

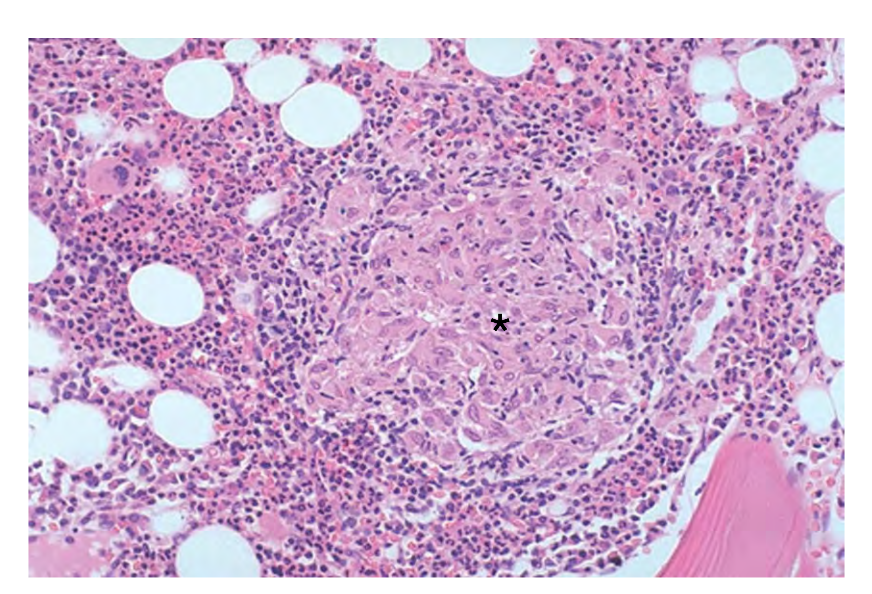


FIGURA 3-22 Granuloma de médula ósea, vista microscópica

Este granuloma (*) en una biopsia de médula ósea puede ser parte de un proceso mielotísico (ocupante de espacio). Los granulomas tienden a ser pequeños y mal formados. Éste está constituido principalmente por macrófagos epitelioides. Para determinar si hay una etiología infecciosa, tal como una infección micobacteriana o fúngica, se realizan múltiples cultivos y tinciones especiales. En este caso no se demostró ningún organismo y los rasgos clínicos eran compatibles con sarcoidosis. Los pacientes con «fiebre de origen desconocido» pueden presentar este hallazgo. Un proceso mieloptísico puede inducir la liberación de precursores hematopoyéticos, dando lugar en sangre periférica a un cuadro «leucoeritroblástico» con metamielocitos, mielocitos y hematíes nucleados.

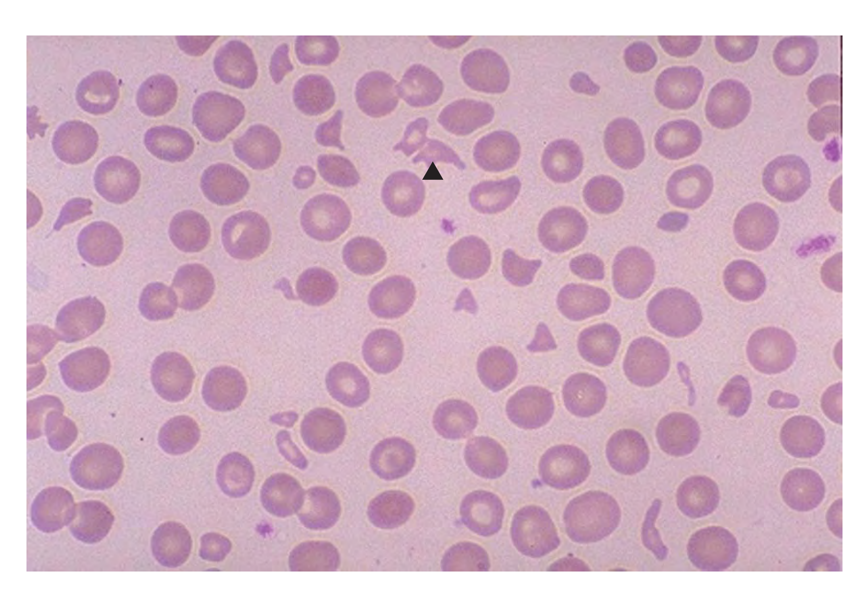


FIGURA 3-23 Anemia hemolítica microangiopática, vista microscópica

Los numerosos hematíes fragmentados que se ven en este frotis de sangre periférica incluyen formas irregulares, como son las células «en casco» *(«helmet» cells)* (▲). Estos hematíes fragmentados, conocidos como *esquistocitos*, son indicativos de anemia hemolítica microangiopática o alguna otra causa de hemólisis intravascular, como un traumatismo. Pueden aparecer esquistocitos en la púrpura trombocitopénica trombótica y la coagulopatía intravascular diseminada (CID). En la CID, el consumo de plaquetas y de factores de coagulación provoca hemorragia. Así pues, en la CID el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina están aumentados, y hay un incremento de dímero D (indicativo de la formación de productos de degradación de la fibrina).

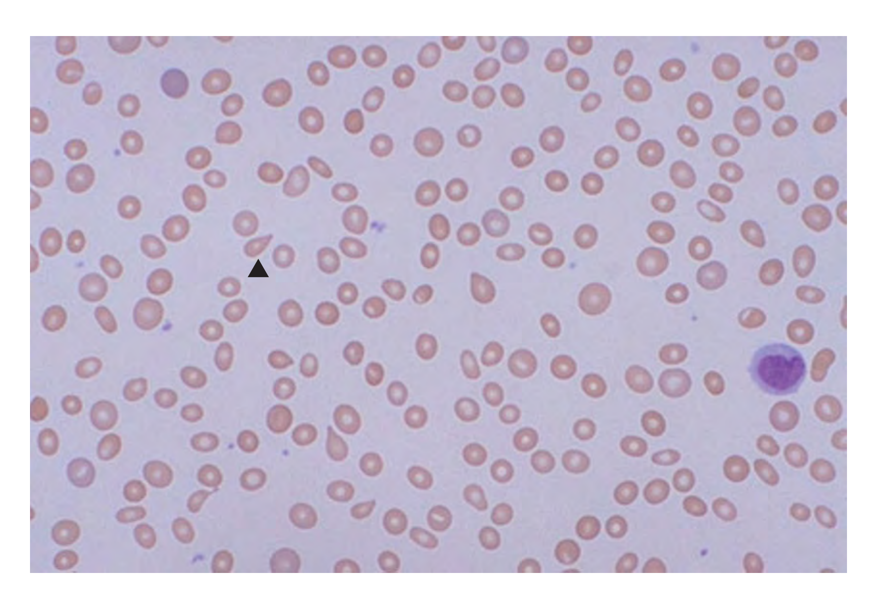


FIGURA 3-24 Mielofibrosis con células «en lágrima», vista microscópica

En este frotis de sangre periférica pueden apreciarse células «en lágrima» *(tear drop cells)* (▲). Estos hematíes, con su forma tan característica, se ven en los pacientes con mielofibrosis. La mielofibrosis puede ser el resultado final de un proceso mieloproliferativo crónico, con fibrosis reticulínica ocupando los espacios medulares, reducción de la hematopoyesis y pancitopenia periférica. Aquí se ve un reticulocito, pero el recuento de reticulocitos no está tan elevado como debería, ya que no hay reserva medular.

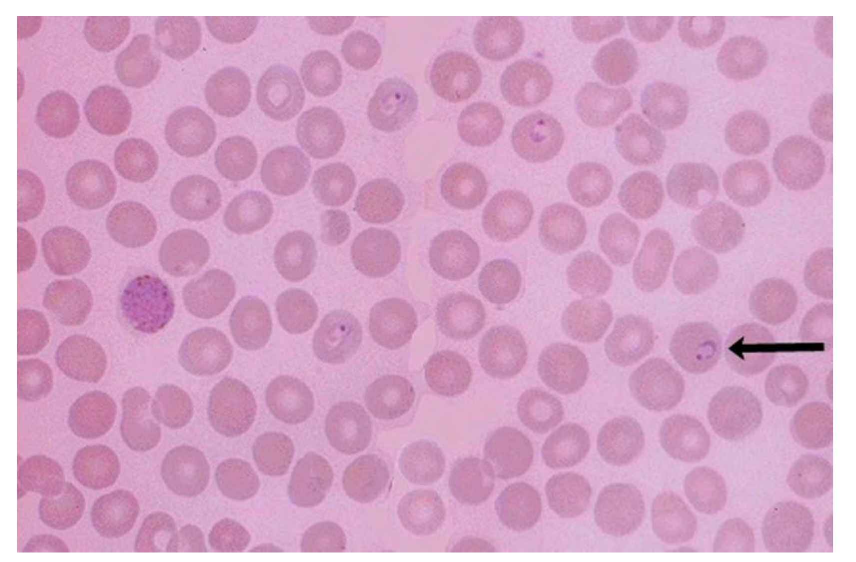


FIGURA 3-25 Malaria, vista microscópica

La malaria es una parasitosis causada por el género *Plasmodium*, del cual existen cuatro especies que afectan al hombre *(Plasmodium vivax, falciparum, ovale y malariae)*. Aquí se muestran «formas en anillo» de *P. vivax* en los hematíes. Hay un gametocito a la izquierda. Esta enfermedad puede producir fiebre con hemólisis y anemia.

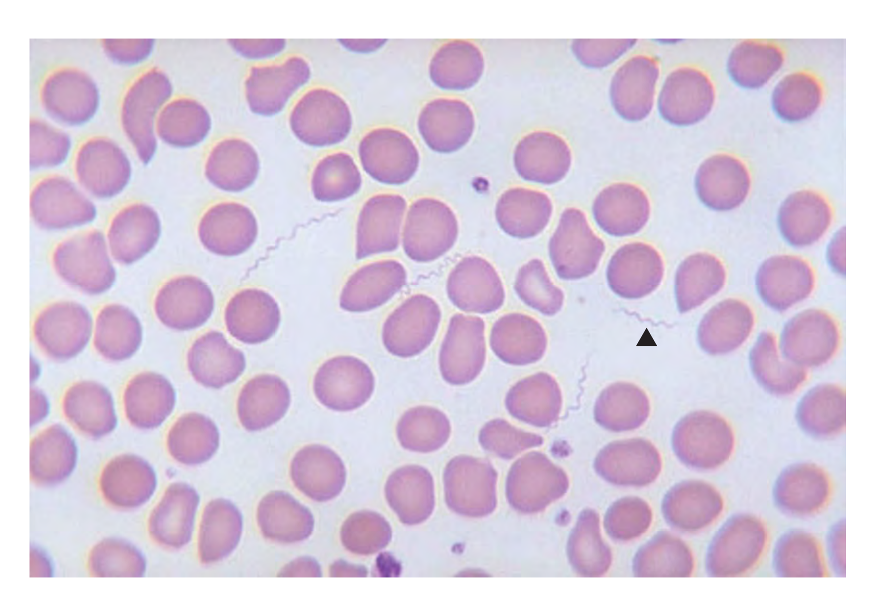


FIGURA 3-26 Borreliosis, vista microscópica

En este frotis de sangre periférica se observan múltiples organismos de *Borrelia recurrentis* (▲) entre los hematíes. Este organismo produce el cuadro clínico de la «fiebre recurrente».

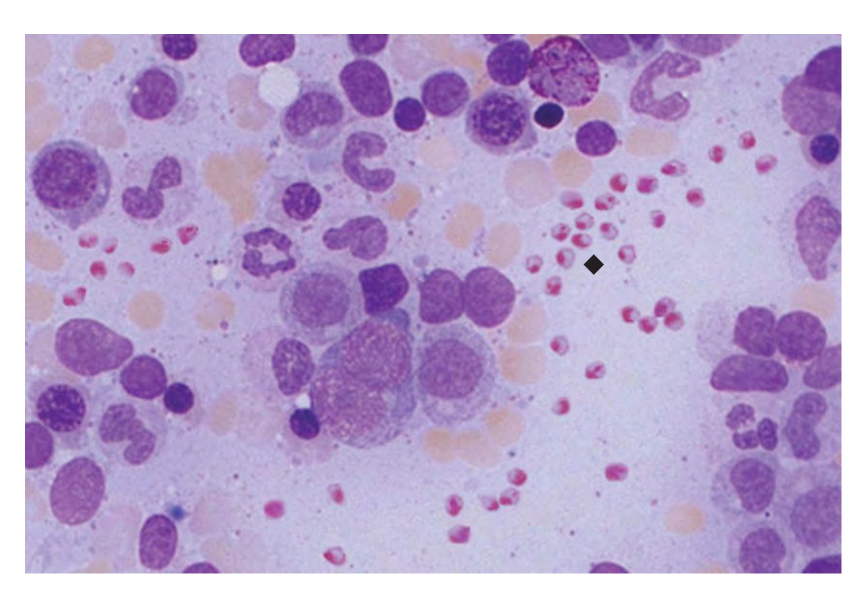


FIGURA 3-27 Leishmaniasis, vista microscópica

La anemia mielotísica puede ser consecuencia de una infección que afecte a la médula ósea, incluyendo infecciones fúngicas, micobacterianas y parasitarias. Aquí se aprecian múltiples amastigotos de *Leishmania donovani infantum* (◆) en un frotis de médula ósea. El proceso infiltrante no tiene que ocupar una gran parte de la médula para llegar a dar lugar a un patrón leucoeritroblástico característico en la sangre periférica.

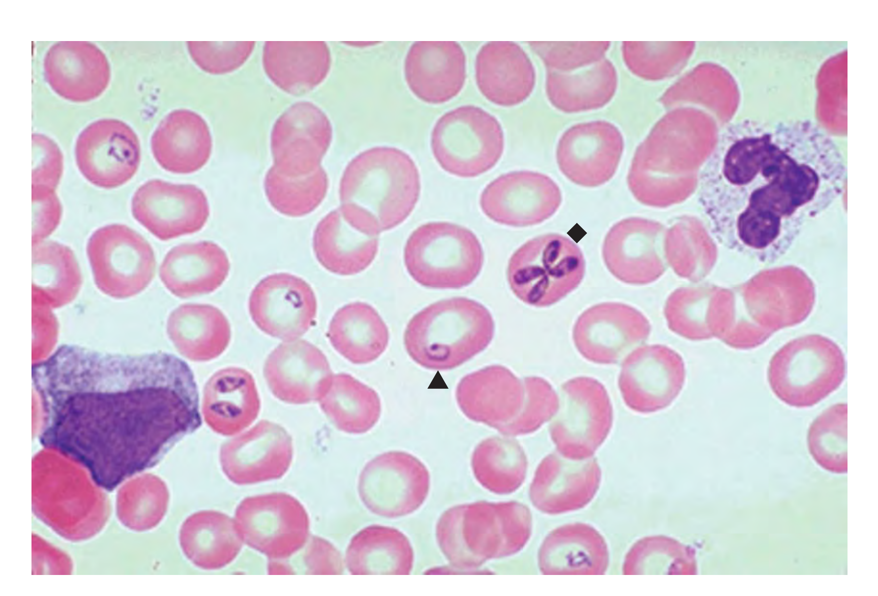


FIGURA 3-28 Babesiosis, vista microscópica

La babesiosis, causada por la infección por *Babesia microti,* es una enfermedad rara, endémica en el nordeste de Estados Unidos y en algunas partes de Europa. El organismo prolifera en el interior de los hematíes y puede producir anemia hemolítica. Aquí se muestra una «tétrada» (◆) característica, así como formas en anillo (▲).



FIGURA 3-29 Filariasis, vista microscópica

Aquí se muestran dos microfilarias en el líquido aspirado de un ganglio linfático de un paciente con eosinofilia periférica. Las larvas infecciosas transmitidas por la picadura del mosquito migran a los linfáticos *(Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi)* o al tejido conectivo subcutáneo *(Onchocerca volvulus)*. Allí maduran a gusanos adultos que se aparean y las hembras liberan microfilarias. La respuesta del huésped y las infecciones repetidas son responsables de las manifestaciones. En la filariasis linfática, los gusanos causan linfedema de las extremidades inferiores, los genitales externos y, a veces, las extremidades superiores, lo que se denomina *elefantiasis*, a causa del pronunciado aumento de tamaño producido. La oncocercosis puede causar ceguera, dermatitis con prurito, despigmentación o hiperpigmentación y fibrosis con nodularidad.

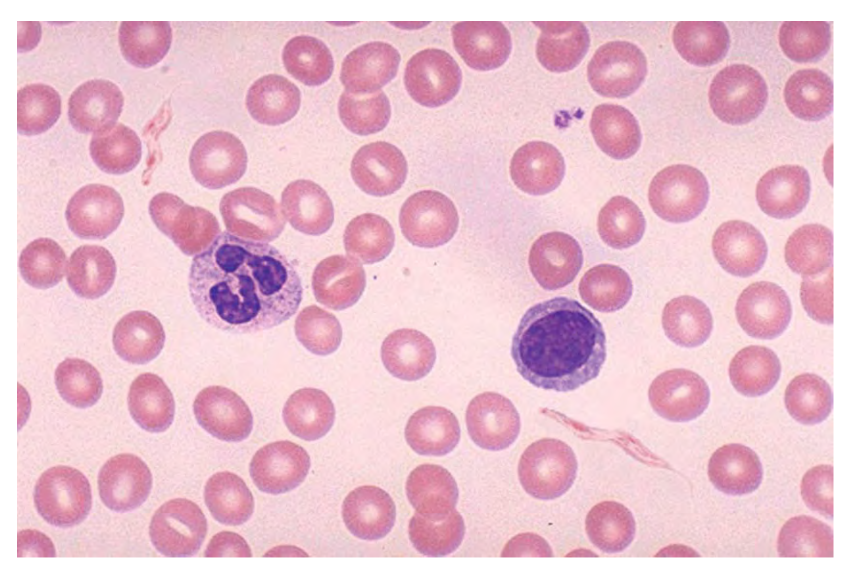


FIGURA 3-30 Tripanosomiasis, vista microscópica

En este frotis de sangre periférica pueden apreciarse dos tripomastigotos de *Trypanosoma brucei rhodesiense*, que son de dos a tres veces más largos y la mitad de anchos que un hematíe. La picadura de la mosca tsetse introduce tripomastigotos infecciosos en la circulación, en la que se dividen y multiplican, propagándose también a los ganglios linfáticos y el bazo. Con el tiempo, alcanzan el sistema nervioso central y proliferan en el líquido cefalorraquídeo. Las manifestaciones sistémicas incluyen fiebre, linfadenopatía, cefalea y artralgias. Además hay afectación del sistema nervioso central, con convulsiones, cambios del comportamiento y coma (de ahí que el proceso se conozca como *enfermedad del sueño*).

CAPÍTULO 4



Hematopatología

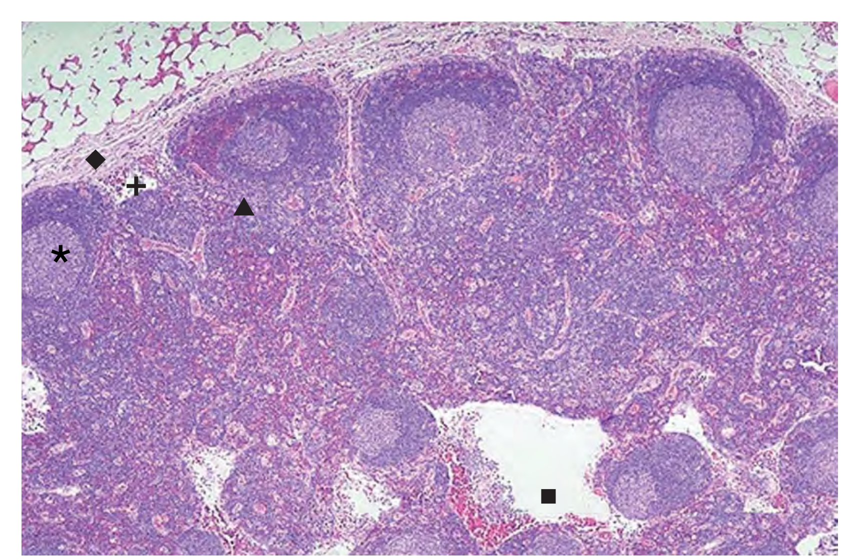


FIGURA 4-1 Ganglio linfático normal, vista microscópica

Este ganglio reactivo benigno tiene una cápsula de tejido conectivo bien definida (◆) y, bajo la misma, un seno subcapsular (+) al que los vasos linfáticos aferentes drenan la linfa de los tejidos adyacentes al ganglio. La linfa contiene células presentadoras de antígenos, como los macrófagos y las células dendríticas, que transportan antígenos al ganglio. Bajo el seno subcapsular se halla la zona paracortical (▲), con folículos linfoides que tienen centros germinales pálidos en los que predominan los linfocitos B. En los centros germinales (*) se generan las respuestas inmunes a los antígenos, con la colaboración de la zona del manto, que es más oscura y está poblada principalmente por linfocitos T. En una posición más central que los folículos hay sinusoides que se extienden hasta el hilio del ganglio. Los vasos linfáticos eferentes drenan el hilio (■).

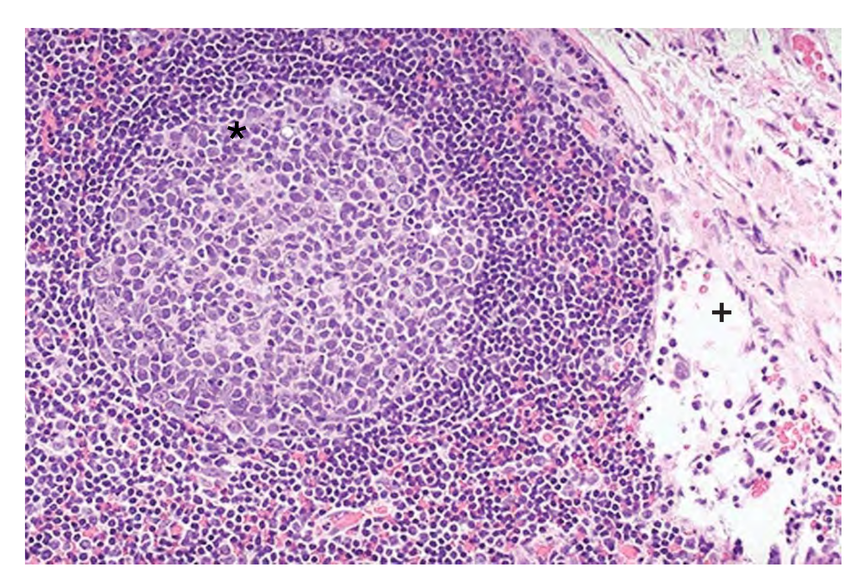
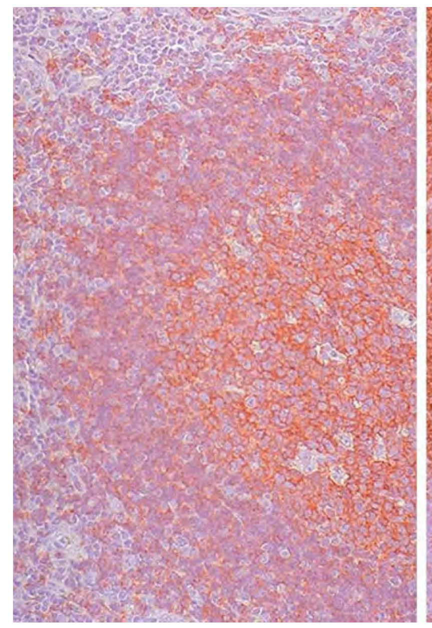


FIGURA 4-2 Ganglio linfático normal, vista microscópica

A gran aumento, el centro germinal (*) de un folículo linfoide contiene linfocitos de gran tamaño activados por citocinas. En la zona inferior derecha se observa el seno subcapsular (+). El centro del folículo linfoide —el centro germinal— es donde los linfocitos CD4 cooperadores y las células presentadoras de antígenos (macrófagos y células foliculares dendríticas) interaccionan con los linfocitos B, dando lugar a la respuesta inmune mediada por anticuerpos.



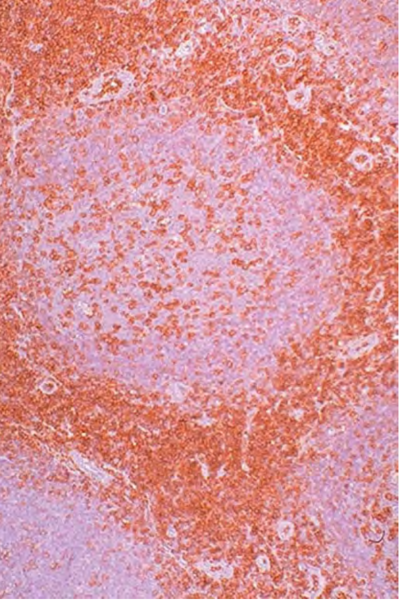


FIGURA 4-3 Ganglio linfático normal, vista microscópica

En la ilustración izquierda puede apreciarse la naturaleza de la población celular y la función de un ganglio linfático mediante una tinción inmunohistoquímica para CD20, que es un marcador de las células B. Obsérvese el gran número de células B teñidas de color rojo-marrón presentes en el centro germinal de un folículo y las células B adicionales que se hallan dispersas por la zona interfolicular. En el ganglio que aparece en la ilustración derecha se ha hecho una tinción para CD3, que es un marcador de células T. Obsérvese cómo las células T se concentran alrededor del centro germinal, y algunas células T se extienden al paracórtex.

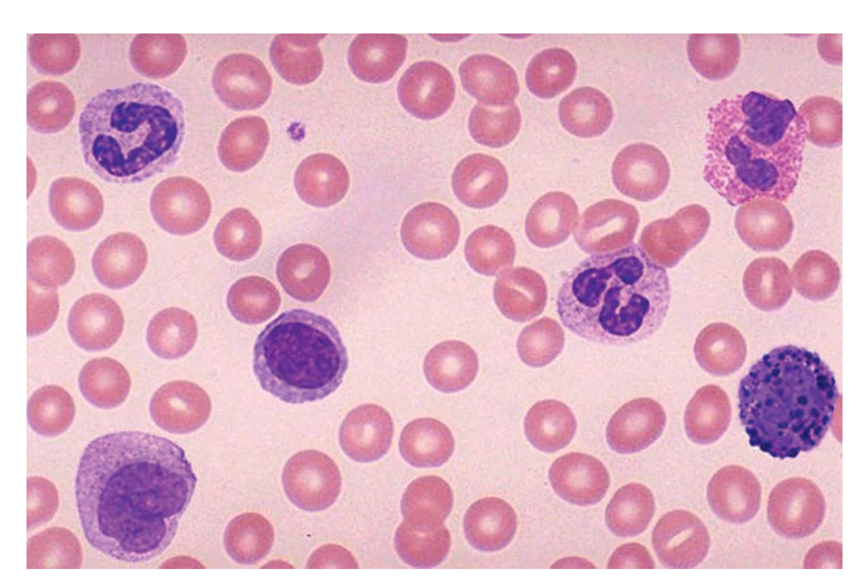


FIGURA 4-4 Leucocitos normales, vista microscópica

Aquí se muestran los tipos normales de leucocitos que se observan en un frotis de sangre periférica habitual, incluyendo un neutrófilo segmentado, un cayado, un eosinófilo, un basófilo, un linfocito y un monocito. Los hematíes tienen un aspecto normal y también hay una plaqueta normal. Un hemograma completo incluye un recuento de leucocitos. Los distintos tipos de leucocitos son contados por una máquina que mide su tamaño y características químicas. La fórmula leucocitaria se obtiene manualmente mediante el estudio, al microscopio óptico, del frotis de sangre periférica tratado con la tinción de Wright-Giemsa.

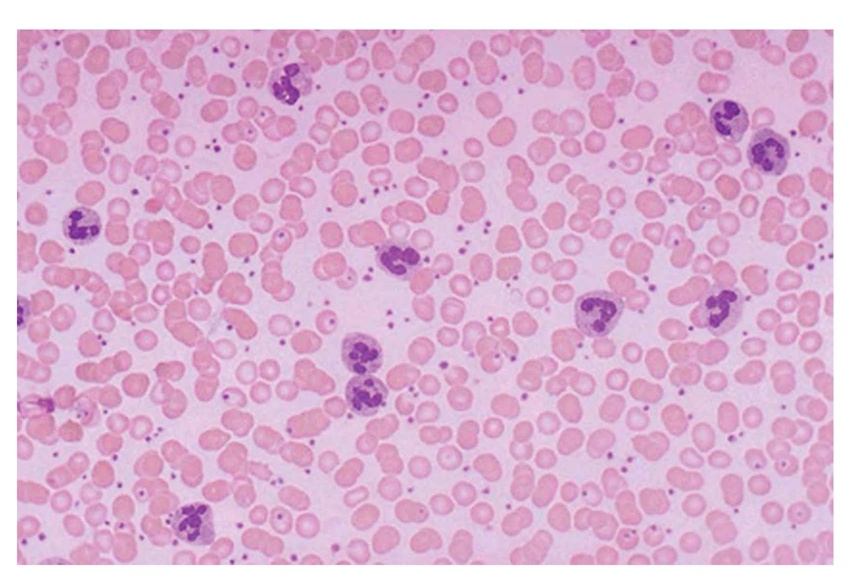


FIGURA 4-5 Leucocitosis, vista microscópica

Obsérvese la presencia de numerosos granulocitos, tanto neutrófilos segmentados como cayados, en este frotis de sangre periférica. Un recuento leucocitario elevado, con neutrofilia, sugiere inflamación o infección. Un recuento leucocitario muy elevado (>50.000), que no esté asociado a una leucemia, se conoce como «reacción leucemoide». Esta reacción leucemoide es más pronunciada que la simple «desviación a la izquierda», con presencia de cayados y algún metamielocito, que se asocia a la inflamación aguda. Las reacciones inflamatorias también se acompañan de una elevación plasmática de los «reactantes de fase aguda», como la proteína C reactiva (PCR). Las citocinas inflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-1 (IL-1), estimulan la proliferación y diferenciación de las células granulocíticas de la médula.

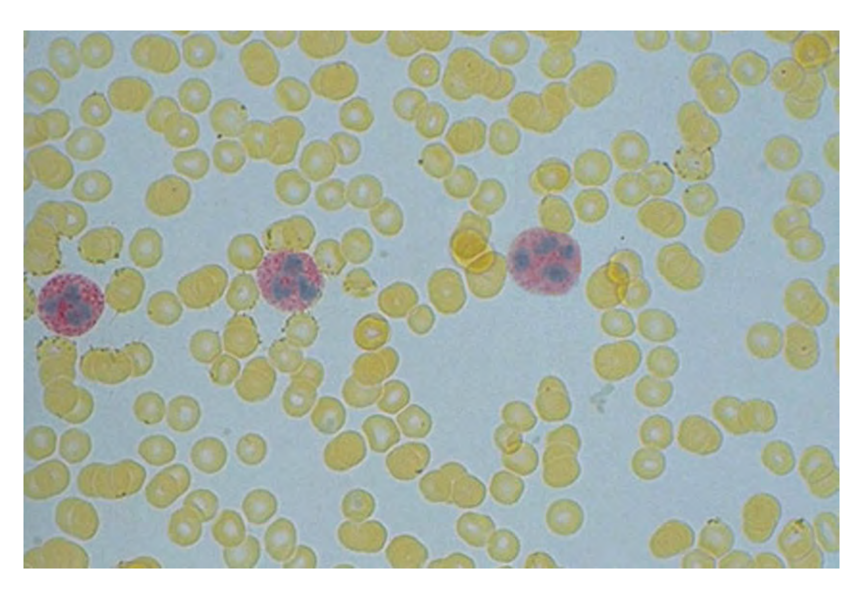


FIGURA 4-6 Prueba de la fosfatasa alcalina leucocitaria, vista microscópica

La distinción entre una reacción leucemoide y una leucemia mielógena crónica (LMC) puede hacerse mediante la tinción de la fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL). Aquí se muestran neutrófilos con una tinción citoplasmática granular roja para la FAL. El recuento de los granulocitos que se tiñen para la FAL proporciona un índice. En una reacción leucemoide se obtiene un índice FAL elevado, en tanto que un índice FAL disminuido sugiere una LMC. Las células mieloides en la LMC no son tan diferenciadas como las células mieloides normales. Una reacción leucemoide es, de forma característica, una respuesta transitoria pero exagerada de la médula ósea a citocinas inflamatorias tales como IL-1 y TNF, que estimulan a las células progenitoras de la médula ósea.

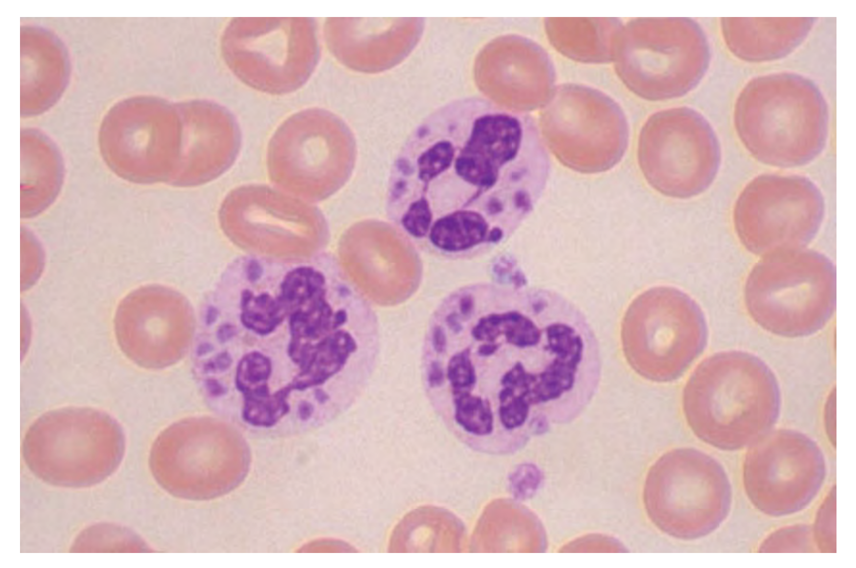


FIGURA 4-7 Síndrome de Chediak-Higashi, vista microscópica

Una historia de infecciones bacterianas recidivantes y la presencia de gránulos gigantes en los leucocitos de la sangre periférica son características del síndrome de Chediak-Higashi. Esta enfermedad se produce por una mutación del gen *LYST* del cromosoma 1q42, que codifica una proteína implicada en el tráfico intracelular de proteínas. Los microtúbulos no se forman de manera apropiada y los neutrófilos no responden a los estímulos quimiotácticos. Los gránulos lisosómicos gigantes no funcionan. Son frecuentes los abscesos de partes blandas por *Staphylococcus aureus*. Otras células afectadas en esta enfermedad son las plaquetas (hemorragia), los melanocitos (albinismo), las células de Schwann (neuropatía), los linfocitos citolíticos naturales *(natural killer cells)* y las células T citotóxicas (enfermedad linfoproliferativa agresiva).

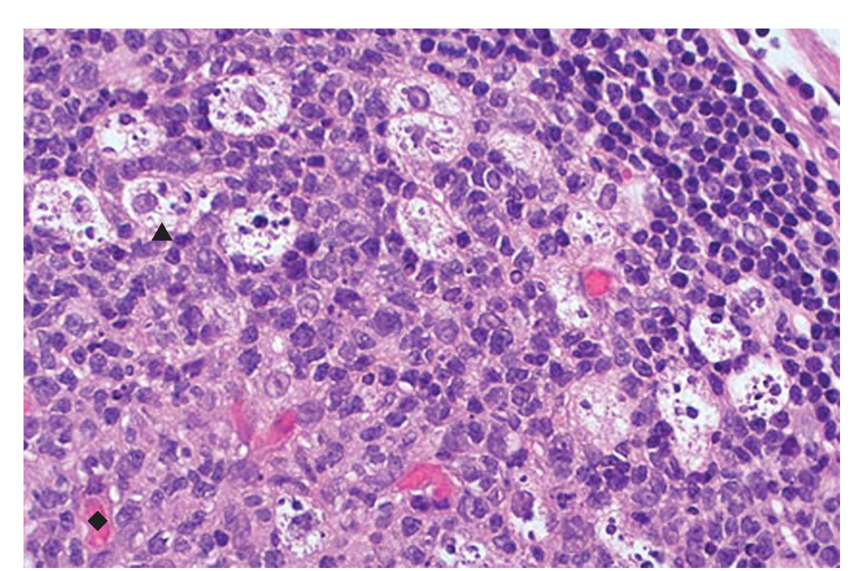


FIGURA 4-8 Linfadenitis, vista microscópica

Aquí se muestran cambios reactivos pronunciados en un ganglio linfático, con un gran centro germinal en el que hay macrófagos prominentes (▲) con restos citoplasmáticos irregulares (los denominados macrófagos con cuerpos tingibles). Los vasos sanguíneos (◆) también son prominentes. Obsérvese la presencia de múltiples tipos de leucocitos, lo que indica una población celular polimorfa, o una respuesta inmune policlonal, característica de un proceso benigno reactivo a múltiples estimulantes antigénicos. En general, los ganglios linfáticos de un proceso reactivo benigno suelen aumentar de tamaño rápidamente, a menudo son dolorosos a la palpación en la exploración física y disminuyen de tamaño tras la infección.

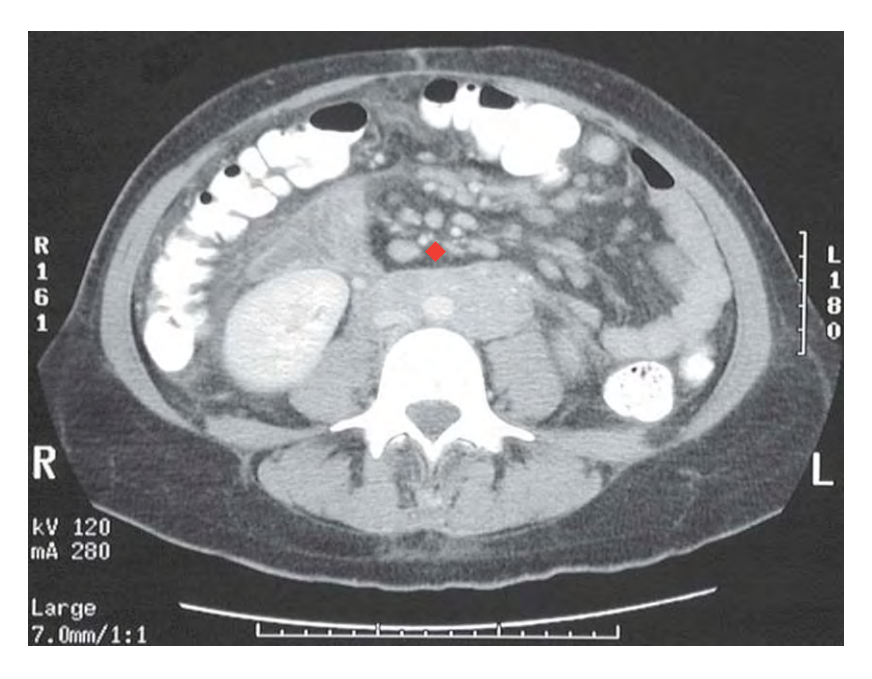


FIGURA 4-9 Linfadenopatía, tomografía computarizada

Obsérvense los ganglios mesentéricos prominentes (◆) de este paciente con linfadenitis mesentérica. El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos puede ser consecuencia tanto de procesos benignos como de malignos. Las infecciones son una causa frecuente de linfadenopatía. El drenaje de la linfa desde el foco de la infección llega a los ganglios linfáticos regionales. La linfa transporta al ganglio linfático antígenos y células presentadoras de antígenos. Los antígenos también pueden abandonar el ganglio linfático regional y circular por el organismo, alcanzando otros tejidos linfoides en los cuales puede haber clonas de linfocitos de memoria que reaccionen a antígenos específicos. Tras amortiguarse la infección o el proceso inflamatorio, los ganglios estimulados disminuyen de tamaño.

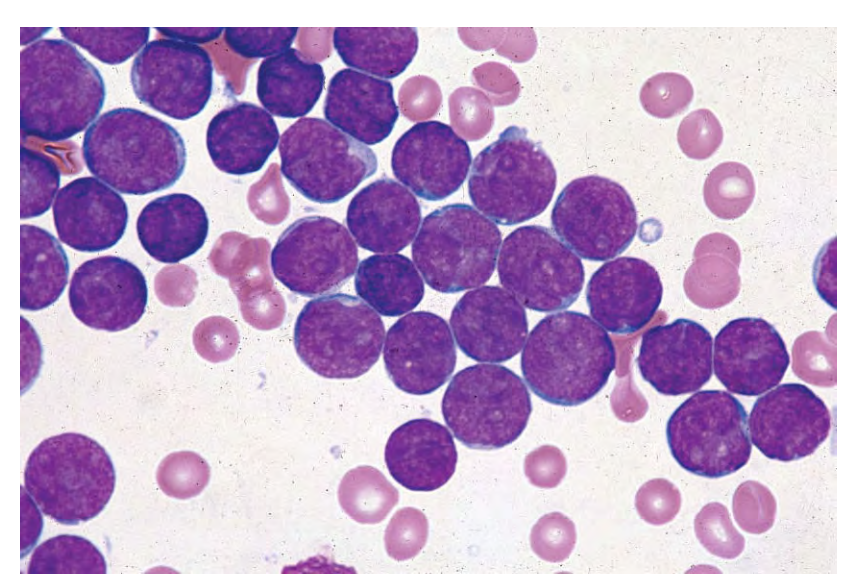


FIGURA 4-10 Leucemia linfoblástica aguda, vista microscópica

Los leucocitos que aquí se muestran son blastos leucémicos —leucocitos muy inmaduros con núcleos grandes que contienen múltiples nucléolos—. Estos linfocitos anormales son indicativos de leucemia linfoblástica aguda (LLA). Estas células tienen los marcadores de células B CD10, CD19 y CD22. Aproximadamente el 85% de las LLA son neoplasias de células precursoras B. Las células de la LLA se originan en la médula, pero a menudo circulan y producen leucocitosis. Los pacientes con LLA con frecuencia tienen linfadenopatía generalizada, junto con esplenomegalia y hepatomegalia. Es habitual el dolor óseo. La LLA es más común en los niños que en los adultos. En los niños, muchos casos de LLA responden bien al tratamiento y muchos son curables.

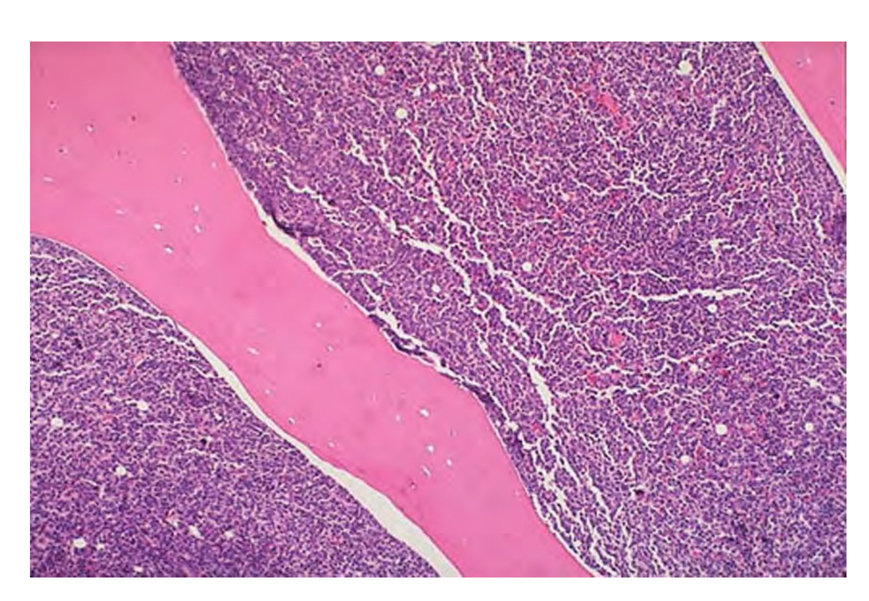


FIGURA 4-11 Leucemia, vista microscópica

En la leucemia, la médula es hipercelular. La médula aquí mostrada, visible entre trabéculas óseas de color rosa, es casi un 100% celular y está poblada por células leucémicas de LLA que prácticamente han reemplazado o suprimido la hematopoyesis normal. Hay una ausencia casi completa de adipocitos. Es muy raro que haya afectación de las espículas óseas por el proceso leucémico. Aunque la médula es bastante celular, puede haber citopenias en la sangre periférica. Esto explica las complicaciones habituales de la leucemia, que son la infección (falta de leucocitos normales), la hemorragia (falta de plaquetas) y la anemia (falta de hematíes).

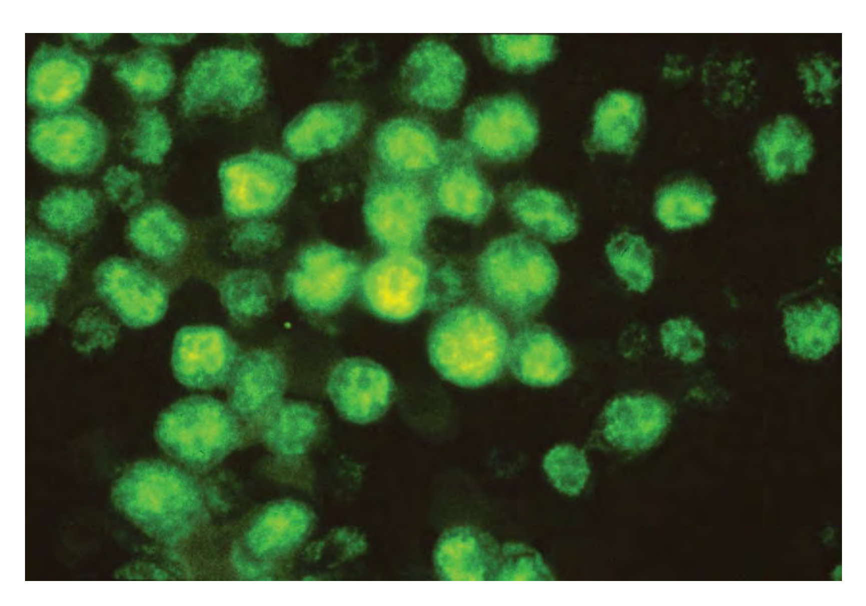


FIGURA 4-12 Leucemia linfoblástica, vista microscópica

La terminal desoxirribonucleotidil transferasa (TdT) es una polimerasa de ADN especializada que se expresa tan sólo en los linfoblastos pre-B y pre-T. Aquí se observa la tinción de inmunofluorescencia para TdT de una LLA de células pre-B. La TdT se expresa en más del 95% de los casos de LLA. Las anomalías citogenéticas de la LLA pueden incluir la hiperploidía (>50 cromosomas), poliploidía y translocaciones tales como t(12;21), t(9;22) y t(4;11), que pueden correlacionarse con el inmunofenotipo y, a veces, con el pronóstico.

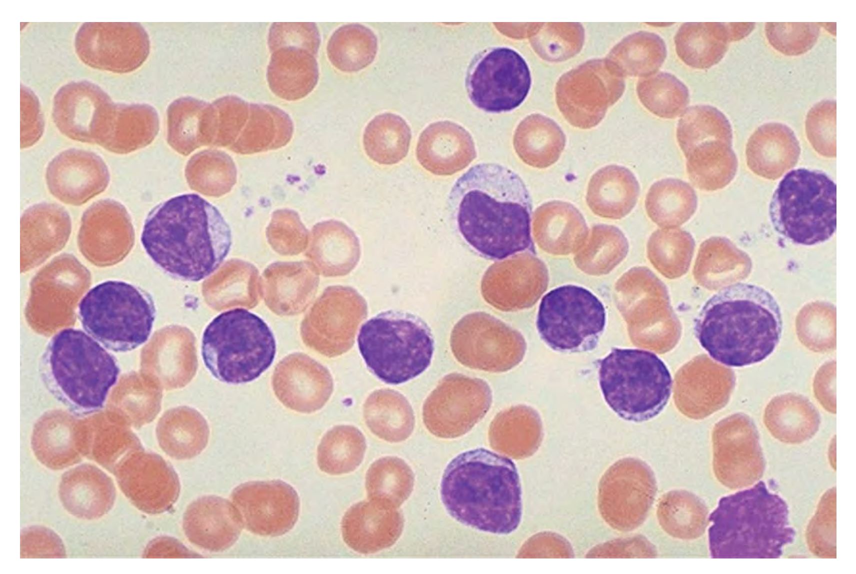


FIGURA 4-13 Leucemia linfocítica crónica, vista microscópica

Hay un aumento pronunciado del número de estos linfocitos de aspecto maduro en la sangre periférica. Esta forma de leucocitosis es indicativa de leucemia linfocítica crónica (LLC), enfermedad que se ve más a menudo en los ancianos, con una proporción de hombres a mujeres de 2:1. Las células a menudo se marcan con CD19, CD20, CD23 y CD5 (un marcador de células T). Hay expresión de inmunoglobulina monoclonal en la superficie de las células, pero es improbable que se produzca un aumento pronunciado de inmunoglobulinas circulantes. La presencia de leucocitosis es muy variable. La LLC responde poco al tratamiento, pero su curso es poco activo. En el 15-30% de los casos hay transformación a una proliferación linfoide más agresiva.

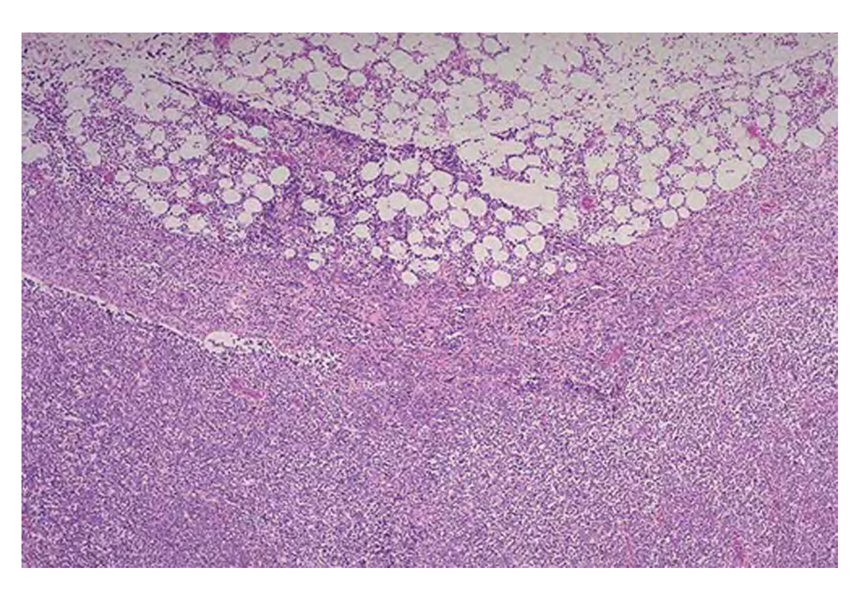


FIGURA 4-14 Linfoma linfocítico de células pequeñas, vista microscópica

Este linfoma maligno tiene un patrón difuso y no se identifican folículos linfoides. Obsérvese, a bajo aumento, que la arquitectura normal de este ganglio linfático está obliterada. El ganglio linfático se halla reemplazado por un infiltrado de linfocitos neoplásicos pequeños de aspecto maduro, y el infiltrado se extiende al tejido adiposo circundante a través de la cápsula del ganglio. El diagnóstico es de linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP), que es la fase tisular de la leucemia linfocítica crónica (LLC). Las características moleculares y bioquímicas de estas células de LLCP son idénticas a las de la LLC. Aproximadamente el 10% de los casos se transforman en linfoma difuso de células grandes B.

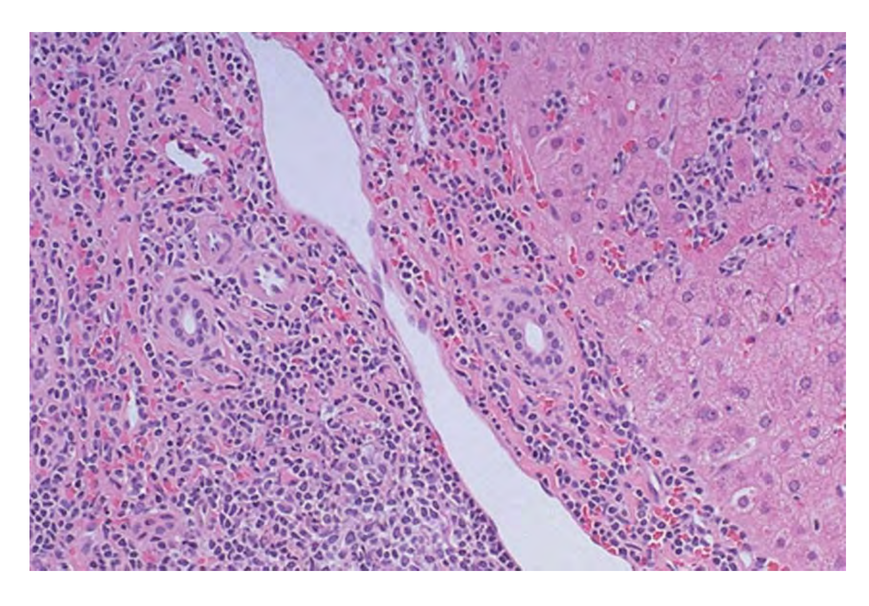


FIGURA 4-15 Linfoma linfocítico de células pequeñas, vista microscópica

Estos infiltrados hepáticos se componen de linfocitos pequeños. La afectación de los tejidos en casos de LLC es LLCP. El hígado, el bazo y los ganglios linfáticos pueden aumentar de tamaño, aunque a menudo no hay una disminución significativa de la función del órgano. Esta enfermedad, LLC/LLCP, tiene un curso poco activo. Las translocaciones cromosómicas son raras en los casos de LLC/LLCP, aunque los genes de las inmunoglobulinas de algunos pacientes con LLC/LLCP se encuentran hipermutados somáticamente y puede haber un pequeño «pico» de inmunoglobulinas en el suero.
En aproximadamente una sexta parte de los casos de LLC/LLCP aparece una anemia hemolítica autoinmune.



FIGURA 4-16 Linfoma folicular no hodgkiniano, vista macroscópica

Éste es un corte transversal del mesenterio que pone de manifiesto múltiples ganglios linfáticos aumentados de tamaño, que limitan unos con otros y casi llegan a ser confluentes. A diferencia de las metástasis, los ganglios linfáticos afectados por linfoma tienden a tener poca necrosis, y si hay hemorragia, es tan sólo focal. Desde el punto de vista macroscópico, tienen un aspecto sólido, pardusco y carnoso al corte. El linfoma no hodgkiniano (LNH) de alto grado puede afectar a un solo ganglio linfático, a un grupo localizado de ganglios linfáticos o a una zona extraganglionar. El LNH de bajo grado tiende a afectar a múltiples ganglios linfáticos en múltiples localizaciones, mientras que el LNH de alto grado tiende a ser más localizado.

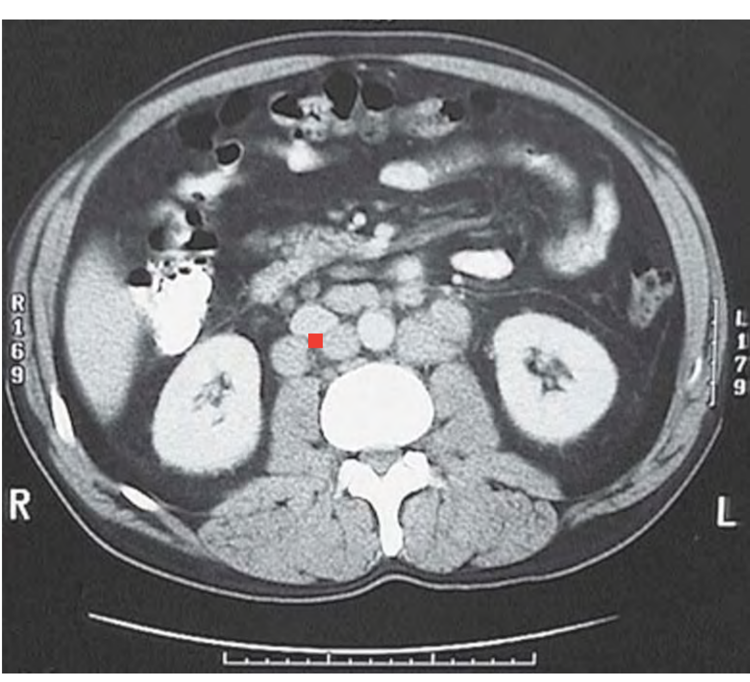


FIGURA 4-17 Linfoma folicular, tomografía computarizada

Esta TC abdominal con contraste pone de manifiesto linfadenopatías periaórticas prominentes (■) que afectan a múltiples ganglios en un paciente con linfoma folicular no hodgkiniano de bajo grado. Sin embargo, este aspecto podría corresponder a cualquier neoplasia linfoide. Las linfadenopatías son una manifestación de muchas neoplasias linfoides. Las leucemias son neoplasias con afectación extensa de la médula ósea y, a menudo, leucocitosis periférica. Los linfomas son proliferaciones que dan lugar a masas distintivas de tejido en los ganglios linfáticos o en localizaciones extraganglionares. El linfoma de Hodgkin (LH) es distinto de los LNH desde el punto de vista clínico e histológico; se trata de forma específica, y es importante distinguirlo. Todos los LH y dos tercios de los LNH se presentan con agrandamiento no doloroso de los ganglios linfáticos. Las neoplasias de células plasmáticas se componen de células B terminalmente diferenciadas y con más frecuencia surgen en la médula ósea; raramente afectan a los ganglios linfáticos y, también raramente, tienen una fase leucémica.

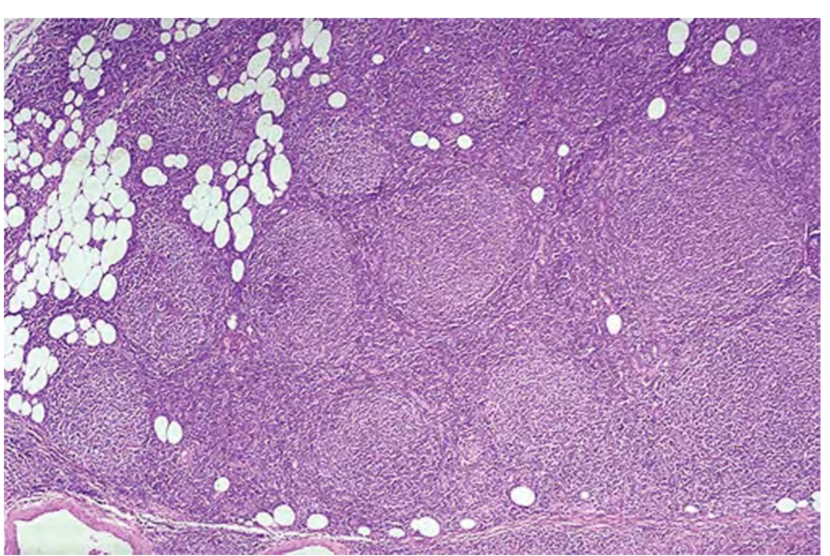


FIGURA 4-18 Linfoma folicular, vista microscópica

Aquí se muestra un ganglio linfático afectado por linfoma folicular. La cápsula del ganglio está invadida y las células del linfoma se extienden al tejido adiposo circundante. Obsérvese que los folículos son numerosos y presentan formas irregulares, proporcionando el aspecto nodular que se ve aquí a bajo aumento. Se trata de otra forma de linfoma de células B. Los marcadores CD19, CD20 y CD10 (CALLA) son a menudo positivos. En el 90% de los casos, el cariotipo pone de manifiesto una translocación t(14;18), que produce la yuxtaposición del locus del gen de la inmunoglobulina H (IgH) y del gen *BCL2*. Esto lleva a la sobreexpresión de la proteína BCL2, que inhibe la apoptosis y favorece la supervivencia y la acumulación de las células linfoides anormales. Entre un tercio y la mitad de los casos sufren la transformación en linfoma difuso de células grandes B.

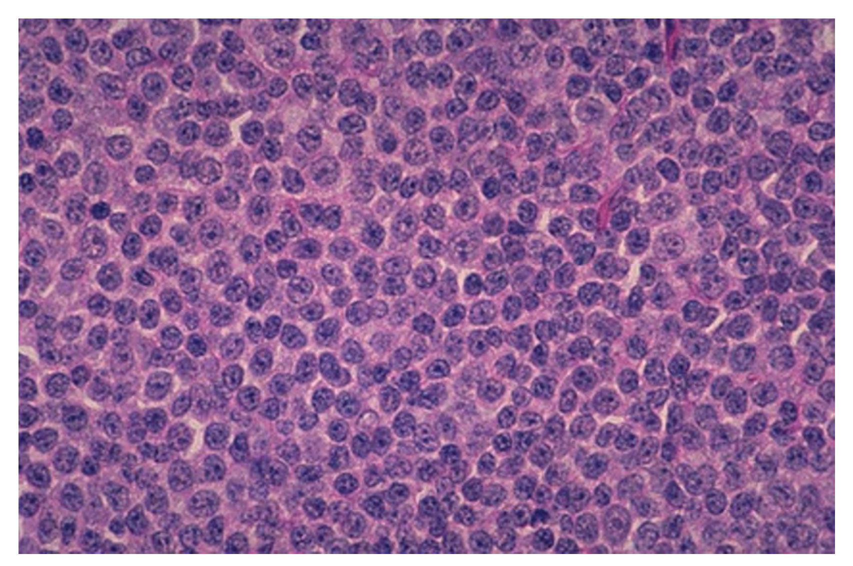


FIGURA 4-19 Linfoma difuso de células grandes B, vista microscópica

Muchos LNH de los adultos, como el observado aquí a mediano aumento, son linfomas de células grandes. La mayoría son esporádicos y, con más frecuencia, de estirpe B. Las células que aquí se observan son grandes, con grandes núcleos, nucléolos prominentes y citoplasma de tamaño moderado. Las células a menudo se marcan con CD10, CD19 y CD20, pero son negativas para TdT. El gen *BCL2* puede estar activado. A menudo hay desregulación de *BCL6*, que es un regulador transcripcional de los dedos de cinc de unión al ADN, y es necesario para la formación de los centros germinales normales. Esta enfermedad tiende a ser localizada (estadio inicial), pero con aumento más rápido del tamaño de los ganglios y mayor tendencia a ser extraganglionar que los LNH de bajo grado.

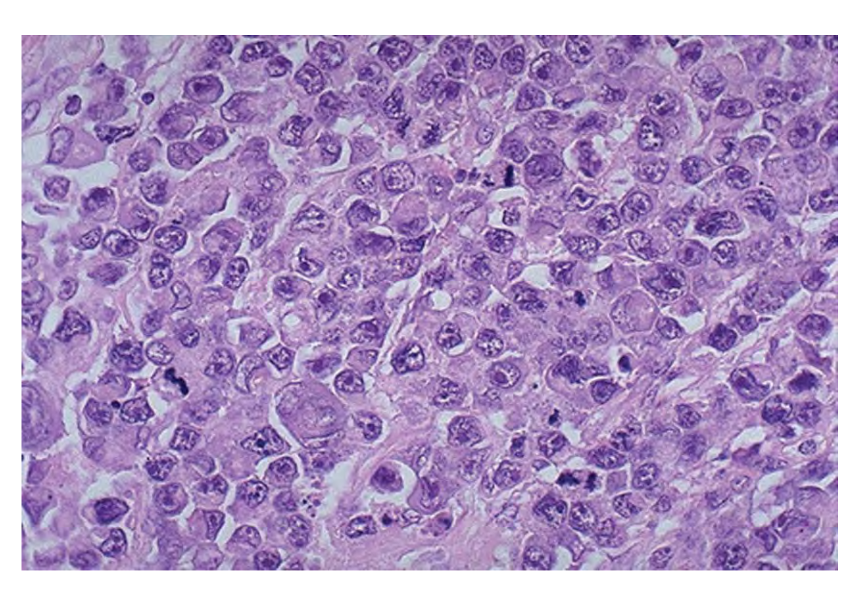


FIGURA 4-20 Linfoma difuso de células grandes B, vista microscópica

Las células tumorales tienen un núcleo vesicular redondo u ovalado, con múltiples nucléolos adyacentes a la membrana nuclear o un solo nucléolo de localización central. El citoplasma, moderadamente abundante, puede ser pálido o basófilo. Las mitosis son frecuentes. Los tumores más anaplásicos pueden contener células multinucleadas con nucléolos grandes que parecen inclusiones, y se les puede denominar linfomas inmunoblásticos. El principal diagnóstico diferencial de este caso es con el carcinoma metastásico. La presencia de inmunoglobulina monoclonal en la superficie celular, demostrable mediante inmunohistoquímica, ayuda a definir esta lesión como linfoma maligno.

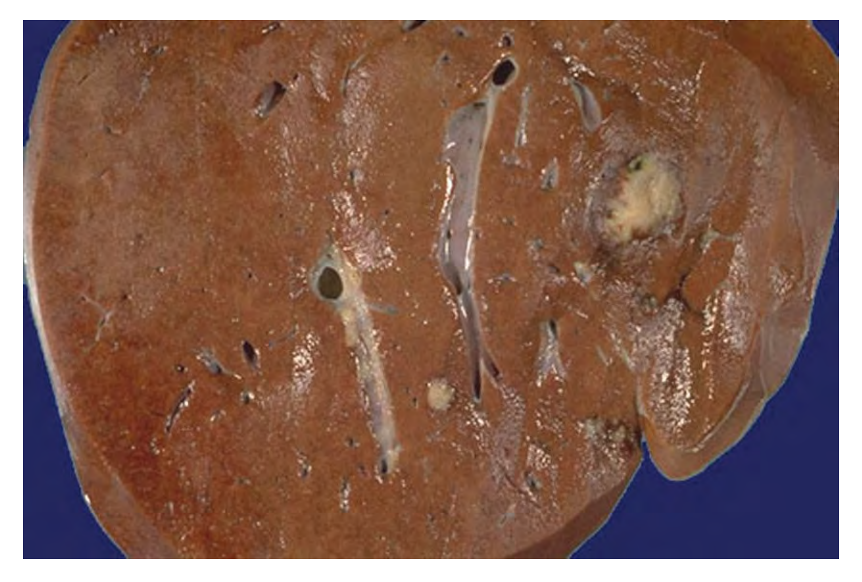


FIGURA 4-21 Linfoma difuso de células grandes B, vista macroscópica

Los LNH de células grandes tienden a afectar a localizaciones extraganglionares. A menudo está afectado el anillo de Waldeyer de tejidos linfoides orofaríngeos, que incluye las amígdalas y las adenoides, así como localizaciones extraganglionares como el hígado, bazo, tubo digestivo, piel, hueso y cerebro. La afectación de la médula ósea se produce tarde en el curso de la enfermedad, y la leucemia es rara. En esta superficie de corte del hígado se observan dos masas redondeadas. El color puede ser blanco, pardusco o rojo, y a menudo es una mezcla de los anteriores. El linfoma difuso de células grandes B puede asociarse a estados de inmunodepresión como el sida, en tanto que otro subgrupo se asocia a la infección por el herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV), infección que produce afectación de las cavidades corporales con derrames pleurales o peritoneales malignos. Estas neoplasias agresivas pueden responder a la quimioterapia.

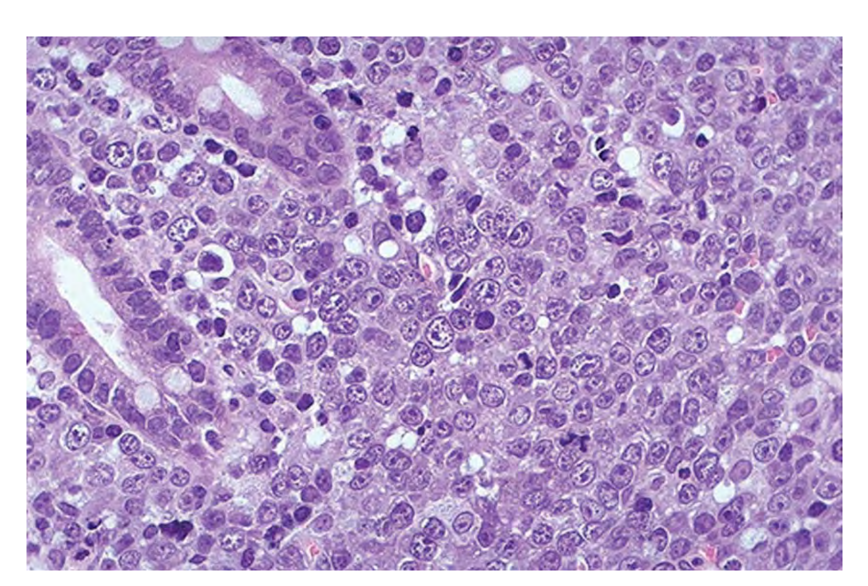


FIGURA 4-22 Linfoma de Burkitt, vista microscópica

En esta mucosa de intestino delgado se observa infiltración por un linfoma de Burkitt, uno de los linfomas más frecuentes en África, que aparece más a menudo en niños y adultos jóvenes, y afecta a localizaciones extraganglionares (en particular, la mandíbula y el abdomen). En Estados Unidos, la afectación abdominal es la presentación más común. Las células se marcan con CD10, CD19 y CD20. Las mitosis y la apoptosis, con restos celulares fagocitados por grandes macrófagos que producen un patrón «en cielo estrellado», son rasgos prominentes. Todas las formas de linfoma de Burkitt se asocian a t(8;14), con translocación del gen c-*MYC* desde el cromosoma 8 al locus IgH. La infección latente por el virus de Epstein-Barr (VEB) se produce en prácticamente todos los tumores endémicos, alrededor del 25% de los tumores asociados al VIH y del 15 al 20% de los casos esporádicos.



FIGURA 4-23 Mieloma múltiple, vista macroscópica

Este cráneo, extraído en autopsia, pone de manifiesto las características lesiones redondeadas, «en sacabocados», del mieloma múltiple. Las áreas focales de proliferación de células plasmáticas producen lisis ósea y dan lugar a estas lesiones, que pueden causar dolor óseo. Si la lesión es solitaria, se le denomina plasmocitoma. El mieloma es la consecuencia de la proliferación monoclonal de células plasmáticas relativamente bien diferenciadas y, a menudo, capaces de producir inmunoglobulinas de cadenas ligeras y cadenas pesadas. La proliferación y supervivencia de estas células dependen de la elaboración de IL-6 por las células plasmáticas y las células estromales de la médula. Las anomalías citogenéticas pueden incluir t(4;14), que yuxtapone el locus IgH al gen del receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos *(FGFR3)*.

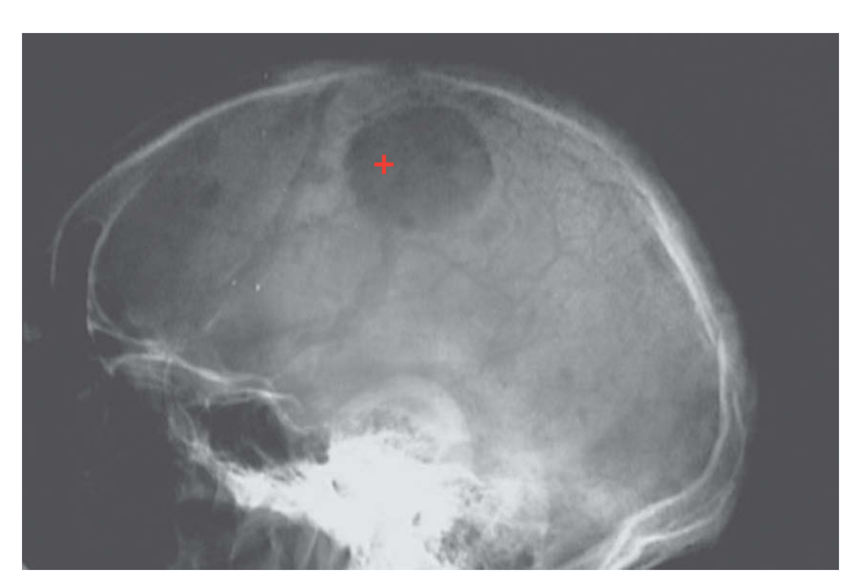


FIGURA 4-24 Mieloma múltiple, radiografía

Las lesiones líticas circulares «en sacabocados» (+) de este cráneo de un anciano se deben a un mieloma múltiple. Estas lesiones consisten en una proliferación neoplásica de células plasmáticas y pueden asociarse a hallazgos de laboratorio tales como hipercalcemia y elevación sérica de la fosfatasa alcalina. Es característica la aparición de un pico sérico de globulina monoclonal. La producción aumentada de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas puede llevar a la excreción de cadenas ligeras en la orina, lo que se denomina proteinuria de Bence-Jones. La disminución de la cantidad de inmunoglobulinas circulantes normales incrementa el riesgo de infecciones, en particular por organismos bacterianos tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

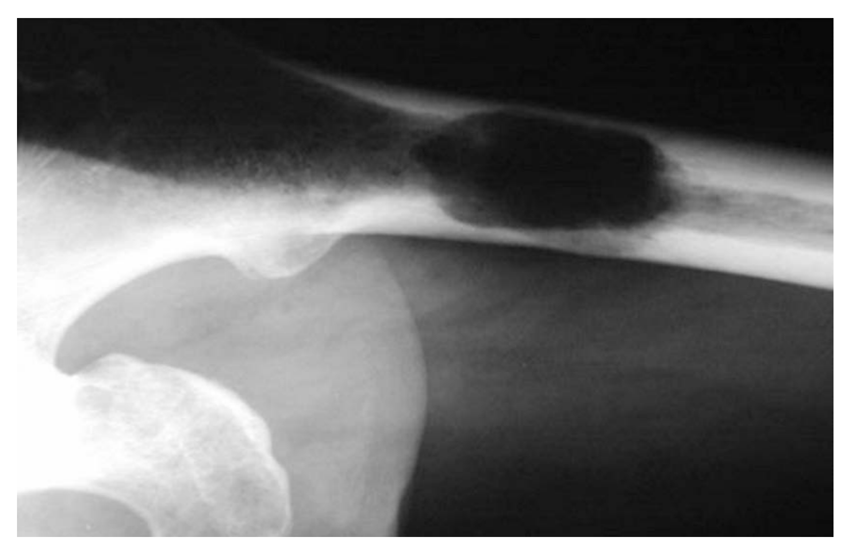


FIGURA 4-25 Plasmocitoma, radiografía

Esta lesión radiolúcida redondeada de la parte superior de la diáfisis del fémur es un plasmocitoma, cuya colección de células plasmáticas ha provocado esta lesión lítica. Aproximadamente del 3 al 5% de las neoplasias de células plasmáticas son solitarias, pero muchas progresan a mieloma. Puesto que este paciente tenía otras lesiones óseas, éste no es un plasmocitoma solitario, sino un mieloma múltiple. Entre las citocinas producidas por las células tumorales se cuentan MIP1a y el ligando activador del receptor de NF-*kB* (RANKL), que actúa como un factor activador de los osteoclastos. El análisis de los cromosomas puede poner de manifiesto deleciones de13q y translocaciones que afecten al locus IgH del cromosoma 14q32 y al locus *FGFR3* del cromosoma 4p16.

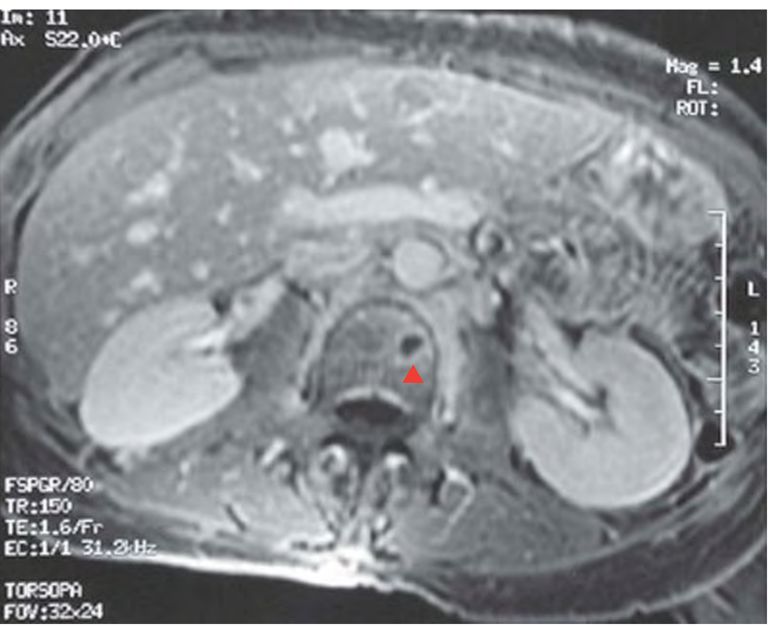


FIGURA 4-26 Mieloma múltiple, resonancia magnética

Esta lesión radiolúcida redondeada (▲) de un cuerpo vertebral, vista en una RM en T2, es un foco de células plasmáticas en un caso de mieloma múltiple. Este paciente tenía lesiones en múltiples localizaciones. Las lesiones pueden producir dolor óseo. La concentración de inmunoglobulina sérica total a menudo se halla aumentada, y en la electroforesis de las proteínas séricas se observa un «pico» de inmunoglobulina («proteína M»), y en la inmunoelectroforesis sérica se aprecian bandas monoclonales de una sola clase de cadenas pesadas o ligeras. La mitad de los mielomas producen IgG y un cuarto de éstos, IgM. En el 60 al 70% de los casos hay una producción excesiva de cadenas ligeras (kappa o lambda), conocidas como proteínas de Bence-Jones. Éstas se excretan en la orina y son tóxicas para los túbulos renales, pudiendo producir lesiones tubulares e insuficiencia renal. La producción excesiva de cadenas ligeras puede dar lugar a la forma AL de amiloidosis, con depósitos de amiloide en múltiples órganos.

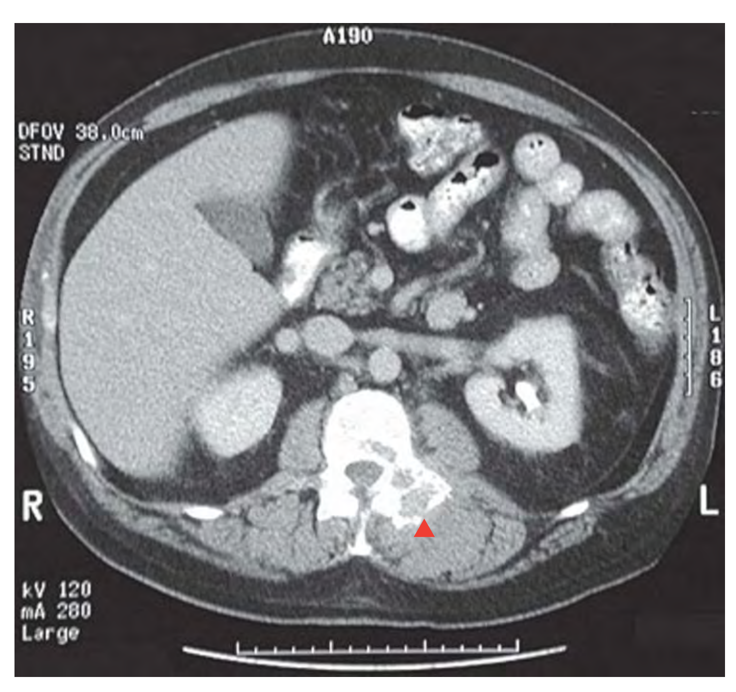


FIGURA 4-27 Plasmocitoma, tomografía computarizada

Esta TC abdominal pone de manifiesto una lesión lítica destructiva y expansiva (▲) que afecta al pedículo vertebral izquierdo de L2. Se trata de un plasmocitoma solitario. En los huesos del esqueleto axial es donde más a menudo se originan las neoplasias de células plasmáticas: columna vertebral, 66%; costillas, 44%; cráneo, 41%; pelvis, 28%; fémur, 24%; clavícula, 10%, y escápula, 10%. De forma característica, las lesiones focales se inician en la cavidad medular, erosionan el hueso esponjoso y destruyen progresivamente la cortical ósea, produciendo fracturas patológicas que suelen ser fracturas vertebrales comprimidas. Las lesiones óseas tienen un aspecto radiológico de defectos «en sacabocados» cuyo diámetro habitualmente oscila entre 1 y 4 cm. La mayoría de los casos de plasmocitoma solitario con afectación ósea evolucionan a mieloma múltiple.

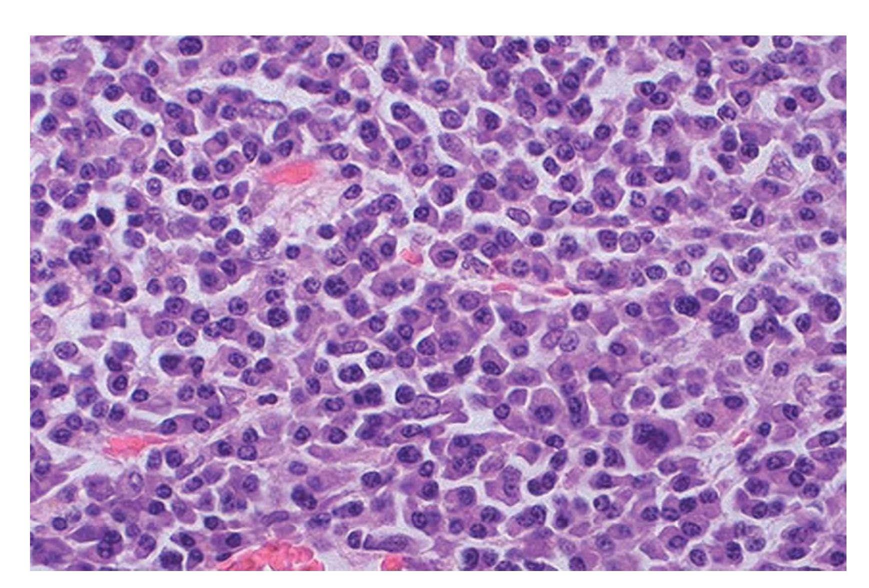


FIGURA 4-28 Mieloma múltiple, vista microscópica

En este corte de una biopsia de médula ósea, a mediano aumento, hay sábanas de células plasmáticas que son muy parecidas a las células plasmáticas normales, con núcleos excéntricos y citoplasmas abundantes y basófilos. En algunos casos, las células del mieloma también pueden ser pobremente diferenciadas. En general, las células plasmáticas son lo bastante diferenciadas para retener la función de producción de inmunoglobulinas, pero en menos del 1% de los casos las inmunoglobulinas circulantes no se hallan aumentadas. Así pues, de forma característica los mielomas se detectan por un «pico» de inmunoglobulinas en la electroforesis de proteínas o por la presencia de proteínas de Bence-Jones (cadenas ligeras) en la orina. Mediante inmunoelectroforesis se caracteriza el tipo de inmunoglobulina monoclonal producida.

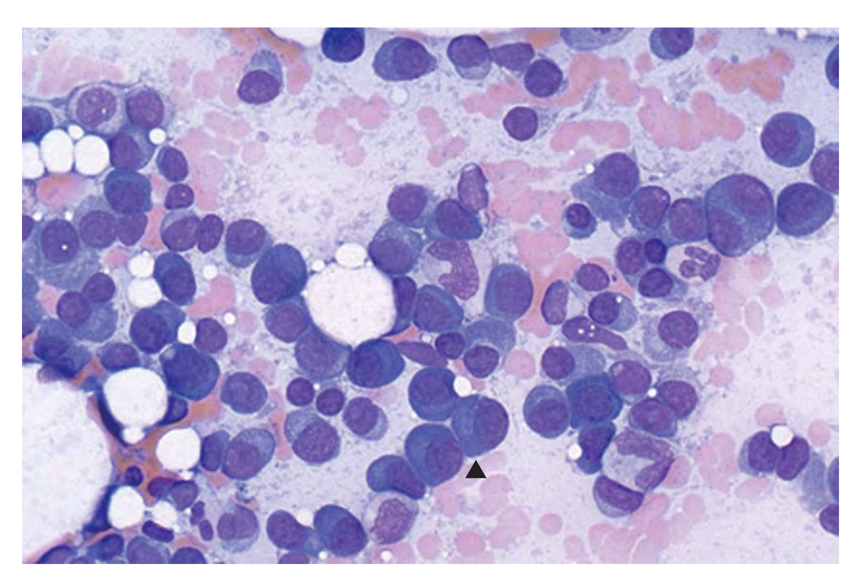


FIGURA 4-29 Mieloma múltiple, vista microscópica

Aquí se observa un frotis de un aspirado de médula ósea de un paciente con mieloma múltiple. En general, más del 30% de la celularidad está constituida por células plasmáticas neoplásicas (▲). Obsérvese que hay numerosas células plasmáticas bien diferenciadas con núcleos excéntricos y un halo perinuclear de citoplasma más claro que representa al aparato de Golgi. Las gotitas citoplasmáticas claras contienen inmunoglobulina. Hay también una célula plasmática anormal con un núcleo doble. Sin embargo, de forma característica esta neoplasia es bien diferenciada, con células plasmáticas que son fácilmente reconocibles y difíciles de distinguir de las células plasmáticas normales, excepto porque son más numerosas. La leucemia de células plasmáticas es rara.

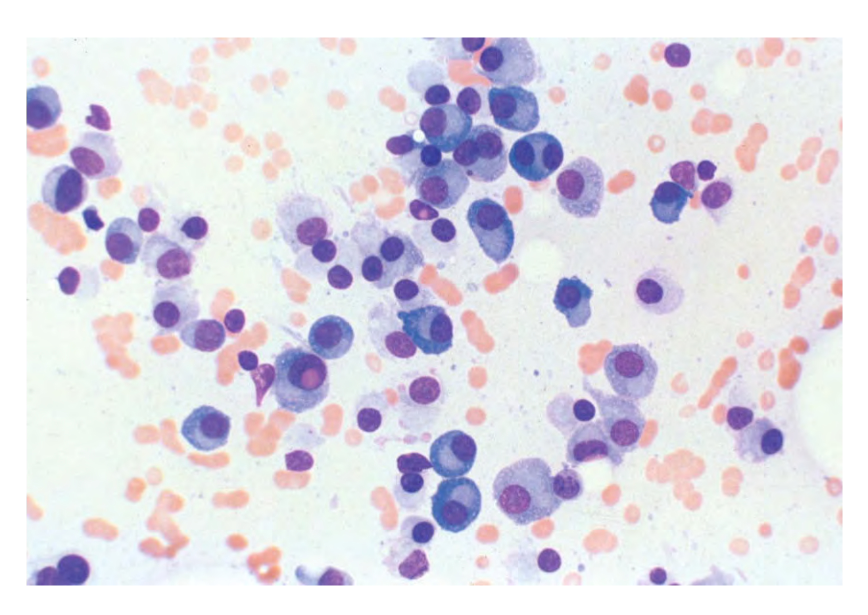


FIGURA 4-30 Macroglobulinemia de Waldenström, vista microscópica

Esta forma de linfoma de células B, que aquí se ilustra mediante un frotis de médula ósea, se ve en ancianos y es de amplia distribución, pero presenta diferenciación plasmocitoide, de modo que muchas células se parecen a las células plasmáticas y pueden segregar inmunoglobulinas. Hay inclusiones citoplasmáticas PAS-positivas características, que se conocen como cuerpos de Dutcher. Muchas de estas neoplasias segregan cantidades sustanciales de IgM monoclonal, lo que provoca un síndrome de hiperviscosidad con manifestaciones clínicas de visión reducida, cefaleas, mareos, coagulopatía y crioglobulinemia con aglutininas frías y anemia hemolítica.

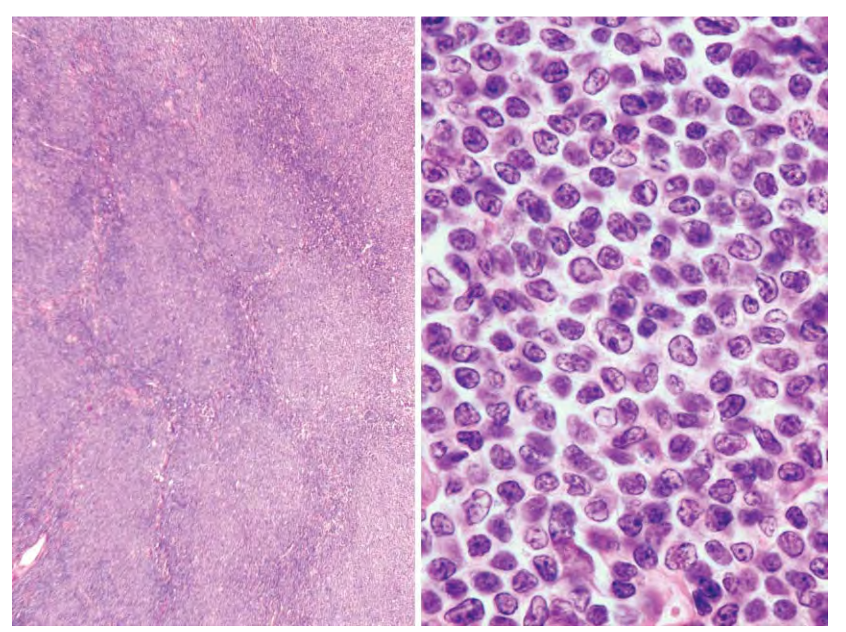


FIGURA 4-31 Linfoma de células del manto, vista microscópica

A bajo aumento, hay un patrón vagamente nodular, y a gran aumento, los linfocitos presentan un leve incremento de tamaño y núcleos hendidos. Además de los marcadores pan-B CD19 y CD20, estas células se marcan con CD5 y CD22, pero no con CD23. La mayoría de los casos afectan a la médula ósea, pero aproximadamente el 20% se asocian a leucemia. El linfoma de las células del manto tiene una tendencia a afectar al tubo digestivo, dando lugar a la formación de nódulos polipoideos submucosos. La anomalía cariotípica característica es t(11;14), con fusión del gen de la ciclina D1, situado en el cromosoma 11, y la región promotora de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, localizada en el cromosoma 14. Como consecuencia de esta fusión, se produce un aumento de la expresión de ciclina D1 y la consiguiente desregulación del ciclo celular.

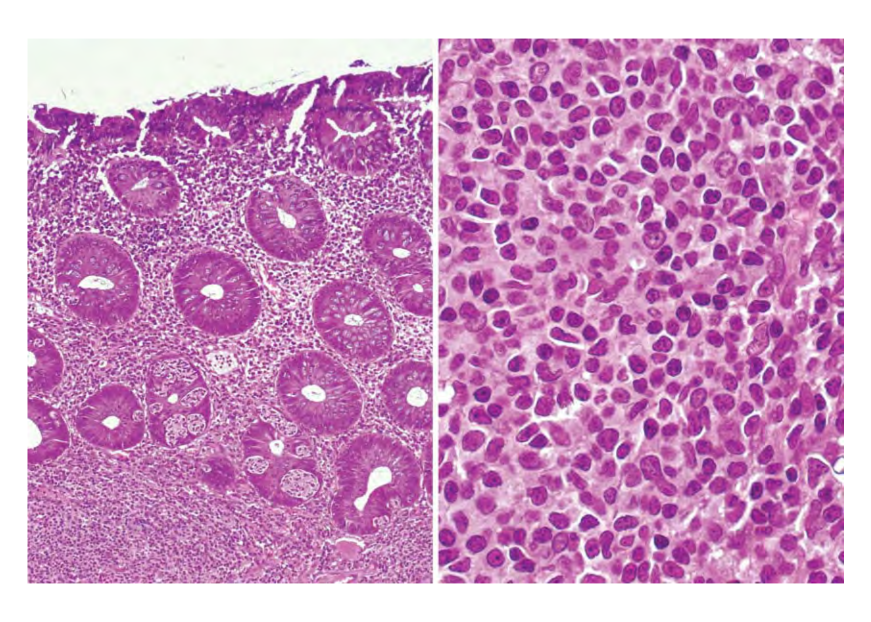


FIGURA 4-32 Linfoma de la zona marginal, vista microscópica

El linfoma extraganglionar de la mucosa gástrica que aquí se muestra es una lesión del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) y se compone de linfocitos pequeños con formas redondeadas o irregulares que recuerdan a los linfocitos de la zona marginal de los folículos linfoides. Algunas de estas células pueden ser plasmocitoides. Las células tienden a invadir el epitelio, dando lugar a nidos de pequeño tamaño. Las lesiones MALT a menudo surgen en áreas de inflamación crónica, tales como las que se producen en la gastritis asociada a infección por *Helicobacter pylori*, la sialadenitis del síndrome de Sjögren y la tiroiditis de Hashimoto. Las lesiones MALT son poco activas y pueden experimentar regresión después de la eliminación de un estímulo inflamatorio predisponente o por escisión local.

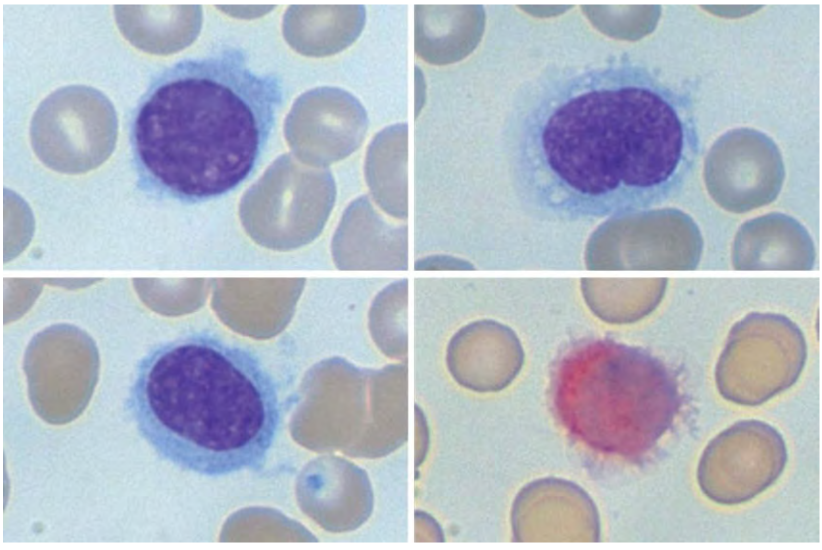


FIGURA 4-33 Leucemia de células peludas, vista microscópica

Este collage de frotis de sangre periférica pone de manifiesto linfocitos anormales cuyos citoplasmas presentan proyecciones mal definidas que le confieren a las células un aspecto «peludo». La tinción citoplasmática roja traduce la positividad para la fosfatasa ácida tartrato-resistente (FATR). La leucemia de células peludas (LCP) es una proliferación rara de células B que se da más a menudo en los hombres. Las células peludas generalmente expresan los marcadores pan-B CD19 y CD20, IgH de superficie, CD11c, CD25 y CD103. Las manifestaciones clínicas incluyen la esplenomegalia, a menudo masiva. La hepatomegalia es menos frecuente y no es pronunciada; las linfadenopatías son raras. En más de la mitad de los casos hay pancitopenia. La LCP con frecuencia presenta un curso poco activo y la quimioterapia a menudo logra una remisión de larga duración.

FIGURA 4-34 Leucemia de células peludas, tomografía computarizada

Esta TC abdominal con contraste pone de manifiesto una esplenomegalia pronunciada en un hombre de 55 años con LCP. El hígado tiene un leve aumento de tamaño. Tanto el hígado como el bazo presentan una atenuación uniforme, característica de las neoplasias linfoides, que a menudo infiltran de forma difusa y raramente son necróticas o hemorrágicas. Las manifestaciones de la LCP suelen estar relacionadas con la afectación del bazo o la médula ósea, con pancitopenia por función medular disminuida y aumento del secuestro esplénico de las células de la sangre periférica (hiperesplenismo secundario). Así pues, a diferencia de lo que ocurre en muchas otras leucemias, en la LCP la leucocitosis periférica es la excepción y no la regla.

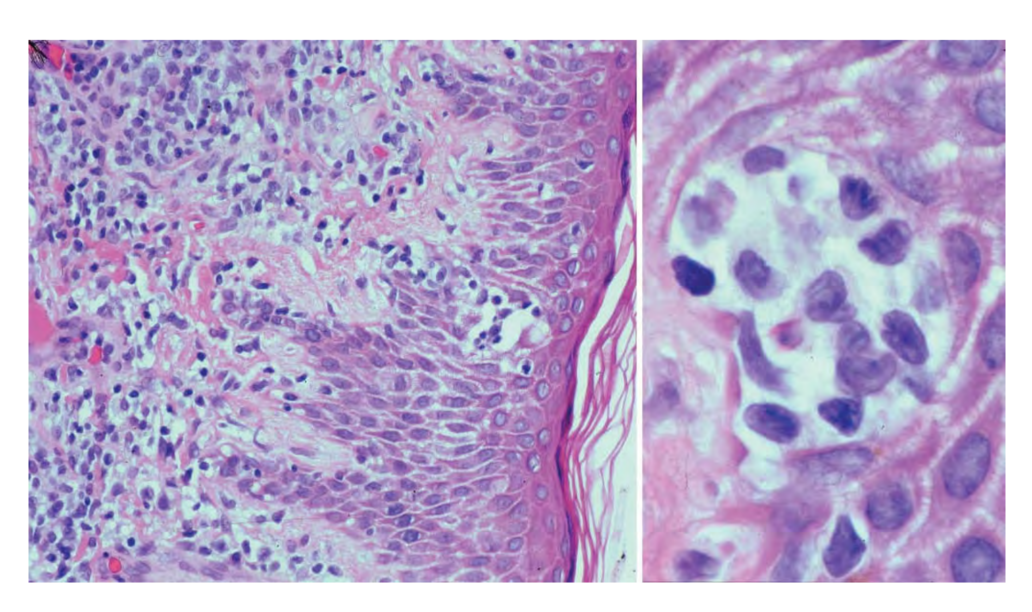


FIGURA 4-35 Micosis fungoide, vista microscópica

Ésta es la forma más común de linfoma cutáneo, que es una neoplasia local o generalizada de células T cooperadoras (CD4). Obsérvense las células pequeñas con núcleos lobulados que infiltran la dermis y se extienden a la epidermis, dando lugar a los microabscesos de Pautrier. La fase inflamatoria premicótica progresa a la fase de placa y, tras ésta, a la fase tumoral. El curso de la enfermedad tiende a ser poco activo.

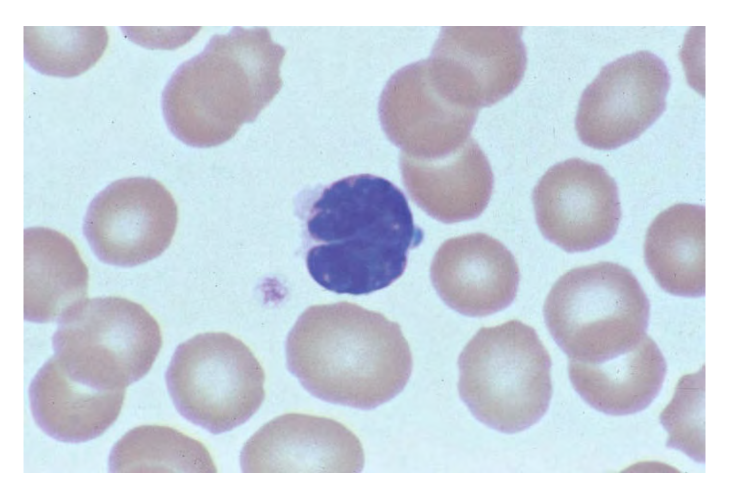


FIGURA 4-36 Síndrome de Sézary, vista microscópica

La progresión de la micosis fungoide se caracteriza por la extensión extracutánea, con más frecuencia a los ganglios linfáticos y la médula ósea. El síndrome de Sézary se produce cuando la afectación cutánea da lugar a eritrodermia exfoliativa generalizada junto con leucemia de células de «Sézary», que están dotadas de característicos núcleos cerebriformes. Obsérvese el aspecto del núcleo cerebriforme y profundamente hendido de este linfocito circulante. Cuando la enfermedad está avanzada, a menudo se produce la transformación en linfoma de células grandes T.

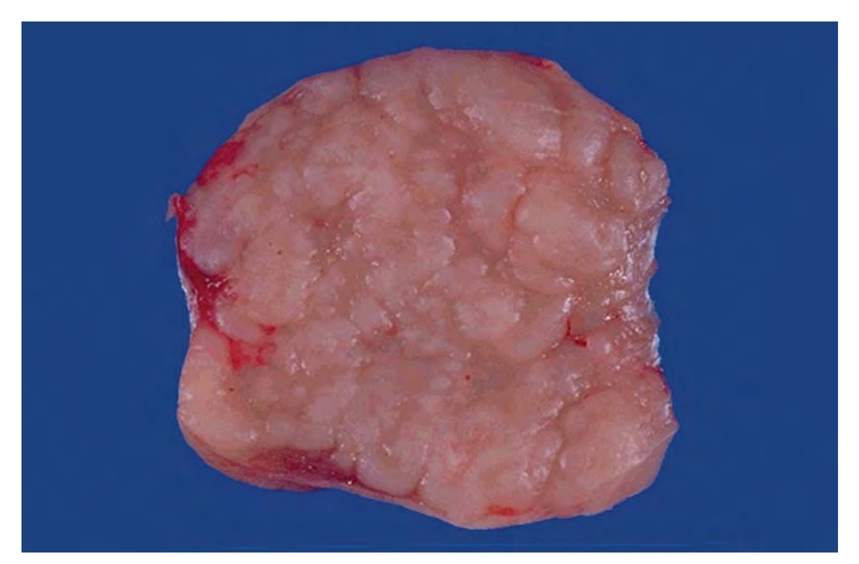


FIGURA 4-37 Linfoma de Hodgkin, vista macroscópica

Aquí se muestra un ganglio aumentado de tamaño (5 cm), obviamente de un paciente con linfadenopatía. Un ganglio linfático normal es blando y rosado y mide menos de 1 cm. Este ganglio se encuentra afectado por LH. Este aspecto macroscópico, con una superficie de corte de coloración pardo-rosada y levemente lobulada y sin necrosis ni hemorragia significativas, también podría corresponder a un LNH. A la exploración física los ganglios linfáticos afectados por una neoplasia generalmente son no indoloros. Los LH, como los LNH, pueden afectar a un único ganglio, un grupo de ganglios o múltiples regiones ganglionares. El LH (antes llamado enfermedad de Hodgkin) puede ser también extraganglionar y afectar a la médula ósea, el bazo y el hígado.

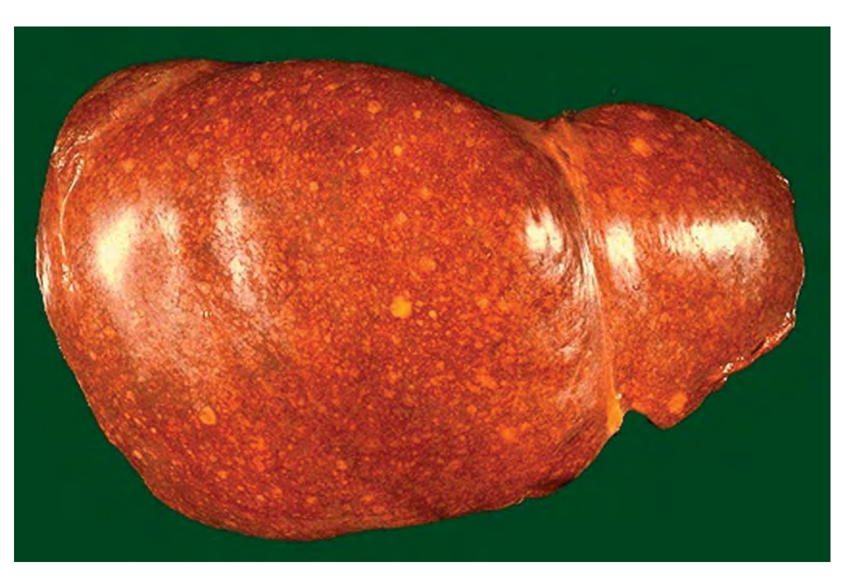


FIGURA 4-38 Linfoma de Hodgkin, vista macroscópica

Aquí se muestra un hígado afectado por LH. La estadificación del LH es muy importante en la determinación de la terapia. Así, es importante determinar si el paciente tiene afectación de una única región ganglionar, de múltiples regiones ganglionares o de zonas extraganglionares. El LH, de forma característica, presenta extensión contigua. En los exámenes radiográficos y macroscópicos a menudo se observa una masa. La imagen que aquí se muestra probablemente también serviría de ejemplo de afectación hepática por un LNH.

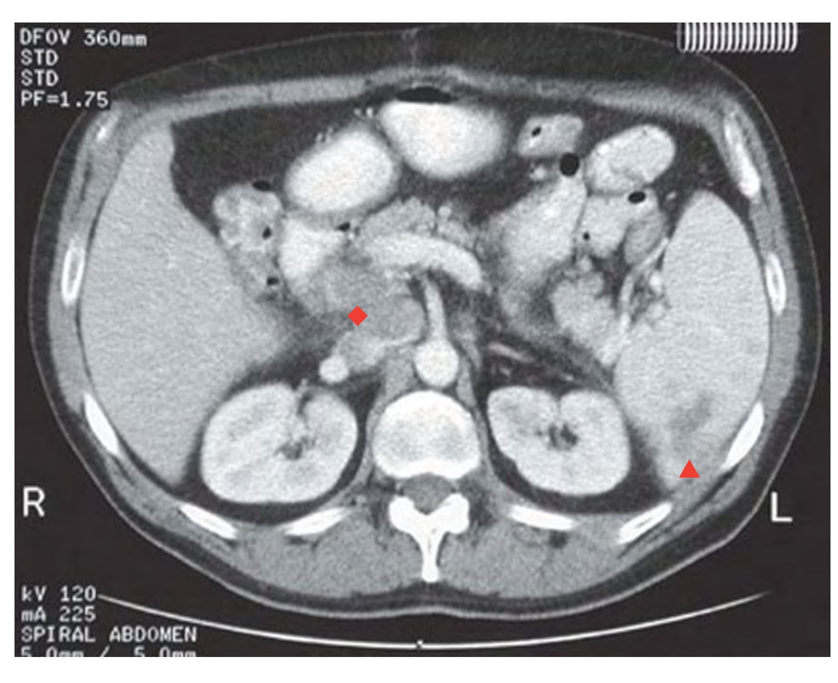


FIGURA 4-39 Linfoma de Hodgkin, tomografía computarizada

Esta TC abdominal pone de manifiesto en el bazo una gran masa (▲) y varias lesiones más pequeñas, con atenuación más oscura, indicativas de afectación extraganglionar en un caso de LH. También se aprecia linfadenopatía prominente (◆). La estadificación del LH es importante en la determinación de la terapia y el pronóstico. La estadificación a menudo se lleva a cabo por métodos radiográficos, usándose la TC para determinar la localización de las linfadenopatías o las lesiones extraganglionares y la ecografía para las lesiones del hígado y el bazo. La laparotomía no se usa habitualmente para la estadificación, pues los procedimientos radiográficos proporcionan resultados excelentes. Muchos pacientes responden a la quimioterapia, en particular los más jóvenes, con estadios más bajos y sin síntomas constitucionales. Tras la terapia, aproximadamente el 5% de los pacientes desarrollan síndromes mielodisplásicos, leucemia mielógena aguda o carcinomas, en particular del pulmón.

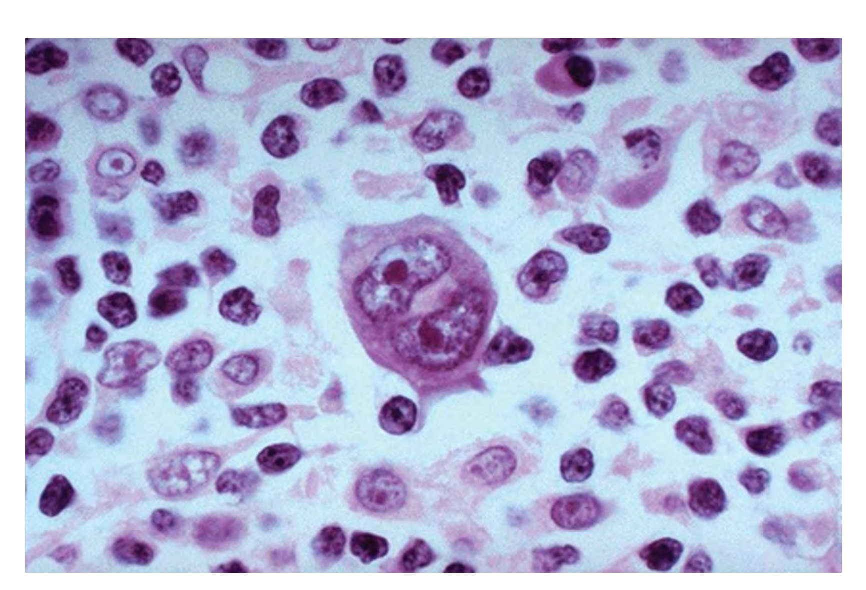


FIGURA 4-40 Linfoma de Hodgkin, vista microscópica

El hallazgo microscópico clásico en el LH es la célula de Reed-Sternberg. Esta célula multinucleada es responsable tan sólo del 1 al 5% de la masa celular de la neoplasia, y el resto está compuesto de células reactivas y tejido conectivo. La célula de Reed-Sternberg prototípica es bilobulada con mitades en espejo y su gran núcleo grande presenta un aspecto en «ojo de búho» a causa de los nucléolos prominentes. Estas células pueden ser multinucleadas. Las manifestaciones clínicas del 40% de los casos incluyen síntomas constitucionales («B»), tales como fiebre, sudoración vespertina y pérdida de peso. Algunos pacientes tienen prurito. La ingestión de alcohol puede provocar dolor en las zonas afectadas.

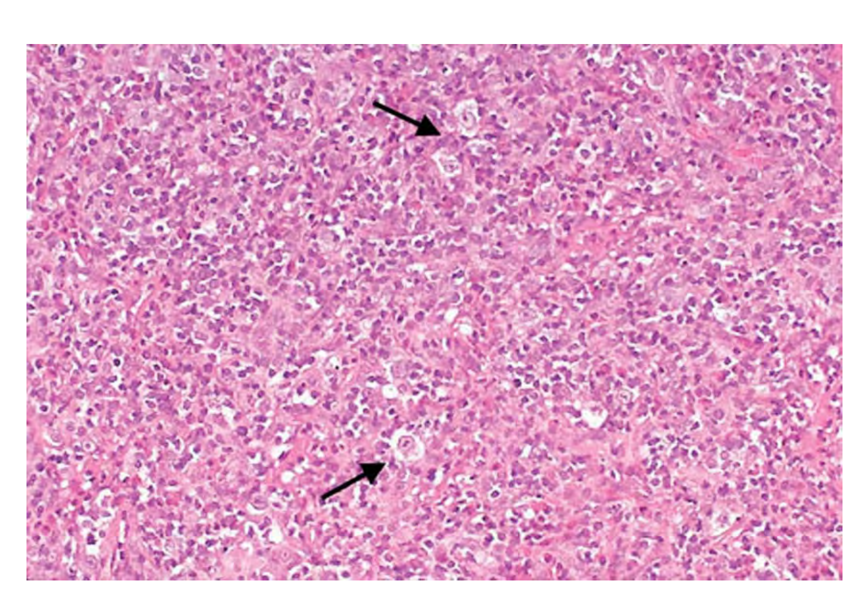


FIGURA 4-41 Linfoma de Hodgkin, vista microscópica

Hay células grandes dispersas con un prominente espacio claro alrededor, que es un artefacto secundario a la fijación en formol. Se trata de células lacunares, que son una variante mononuclear de la célula de Reed-Sternberg. Las células lacunares con frecuencia se ven en el LH y son más características del tipo esclerosis nodular del LH. Obsérvese el fondo de células reactivas, responsables de la mayor parte de la masa celular del LH, que se acumulan en respuesta a las citocinas liberadas por las células de Reed-Sternberg, incluyendo IL-5, IL-6, IL-13, TNF y el factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos. En algunos casos se encuentra ADN del virus de Epstein-Barr. Los hallazgos de laboratorio pueden incluir anemia, leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación globular.

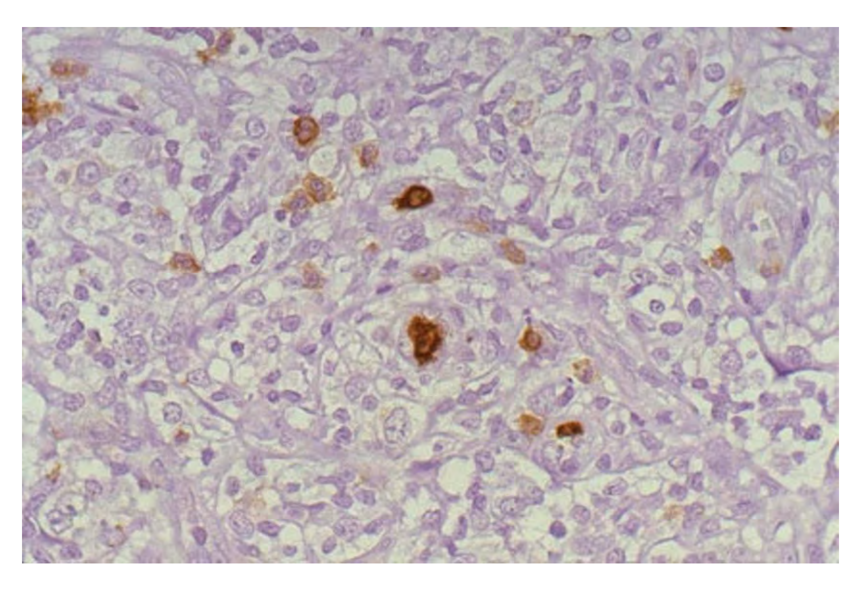


FIGURA 4-42 Linfoma de Hodgkin, vista microscópica

Las células de Reed-Sternberg y las células lacunares del LH se marcan para CD15 y CD30, pero no para CD20 ni CD45. Obsérvese que, tal como se muestra aquí con la inmunotinción para CD15, estas células son responsables de tan sólo una fracción del total del volumen de proliferación celular. Las citocinas liberadas por las células de Reed-Sternberg y sus variantes producen la acumulación de una multitud de células reactivas, incluyendo linfocitos, granulocitos, macrófagos y fibroblastos. A menudo hay una reducción de la inmunidad mediada por células, que se manifiesta por anergia cutánea.

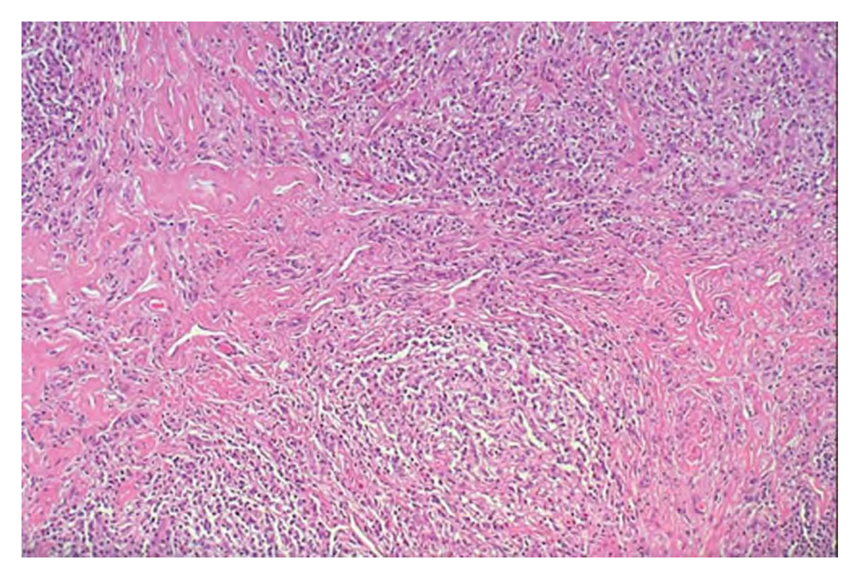


FIGURA 4-43 Linfoma de Hodgkin, esclerosis nodular, vista microscópica

Obsérvense las bandas de tejido colágeno eosinófilo que surcan este campo de bajo aumento de un ganglio linfático. El LH de tipo esclerosis nodular es la forma más frecuente de LH, siendo responsable de aproximadamente dos tercios de los casos de LH. Es más común en adultos jóvenes. Se caracteriza por bandas prominentes de fibrosis. En el fondo se observan linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos. Puede haber células de Reed-Sternberg dispersas, así como células lacunares, que son corrientes en este tipo de LH. El diagnóstico histológico se hace a partir de la biopsia de un ganglio afectado. En general, también se realiza una biopsia de médula ósea. La mayoría de los casos de esclerosis nodular presentan un estadio bajo (I o II).

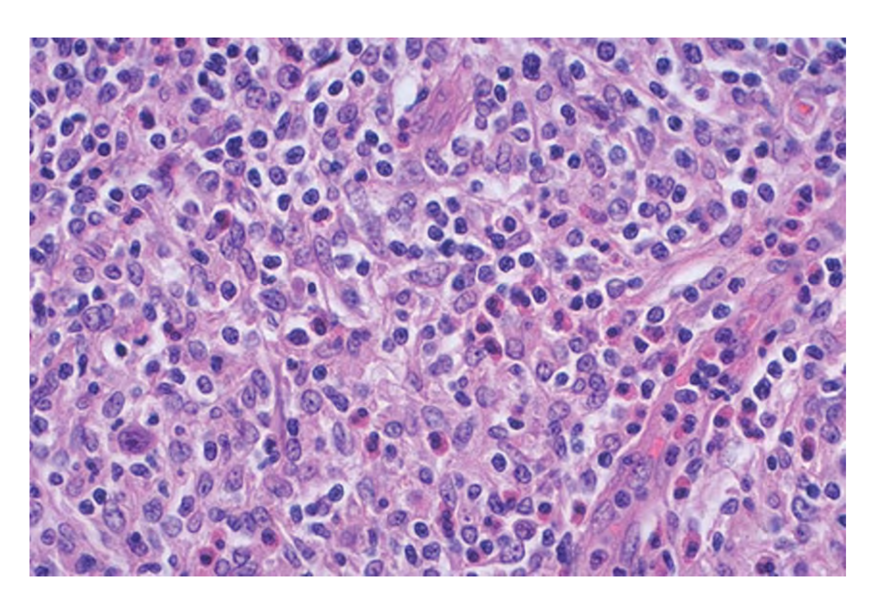


FIGURA 4-44 Linfoma de Hodgkin, celularidad mixta, vista microscópica

Obsérvense los muchos tipos diferentes de células, incluyendo pequeños linfocitos, eosinófilos y macrófagos. A menudo hay muchas células lacunares y de Reed-Sternberg. Es más frecuente en hombres y se asocia estrechamente al virus de Epstein-Barr. En comparación con los subtipos de predominio linfocítico y esclerosis nodular, el subtipo de celularidad mixta se asocia con más probabilidad a edad avanzada, síntomas sistémicos como sudoración vespertina y pérdida de peso. Aunque más de la mitad de los casos de LH de este tipo histológico son de estadio alto (III o IV), el pronóstico es bueno.

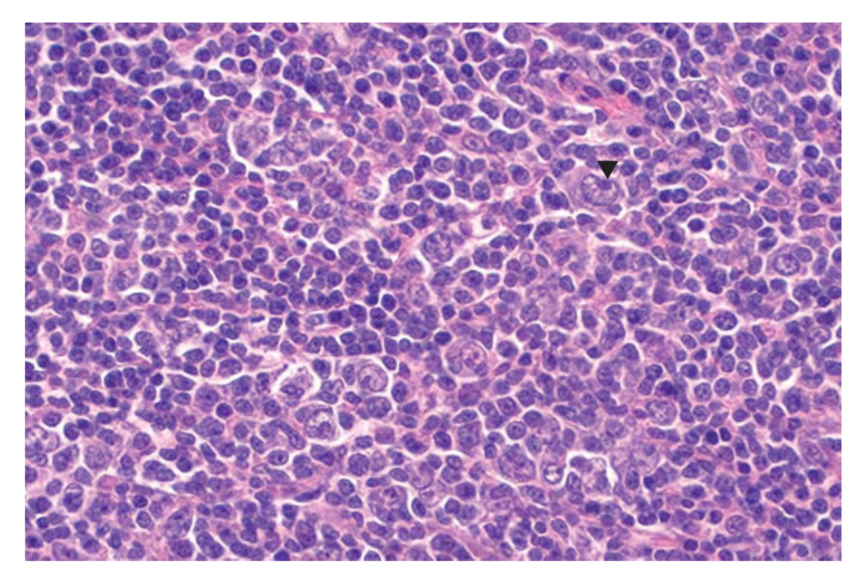


FIGURA 4-45 Linfoma de Hodgkin, predominio linfocítico, vista microscópica

El fondo de linfocitos y la escasez de células de Reed-Sternberg hacen que este tipo de LH a veces sea difícil de distinguir de los linfomas de células pequeñas. Aquí se observan variantes de las células de Reed-Sternberg con núcleos multilobulados o grandes (▼). En la forma de LH rico en linfocitos, la mayoría del infiltrado está integrado por linfocitos reactivos. En la mayoría de los casos, los ganglios linfáticos están borrados de forma difusa, pero a veces puede verse una vaga nodularidad debida a la presencia de folículos residuales de células B. Esta forma se distingue del tipo con predominio linfocítico por la abundancia de células de Reed-Sternberg. Se asocia al virus de Epstein-Barr en aproximadamente el 40% de los casos y también tiene un pronóstico bueno o excelente.

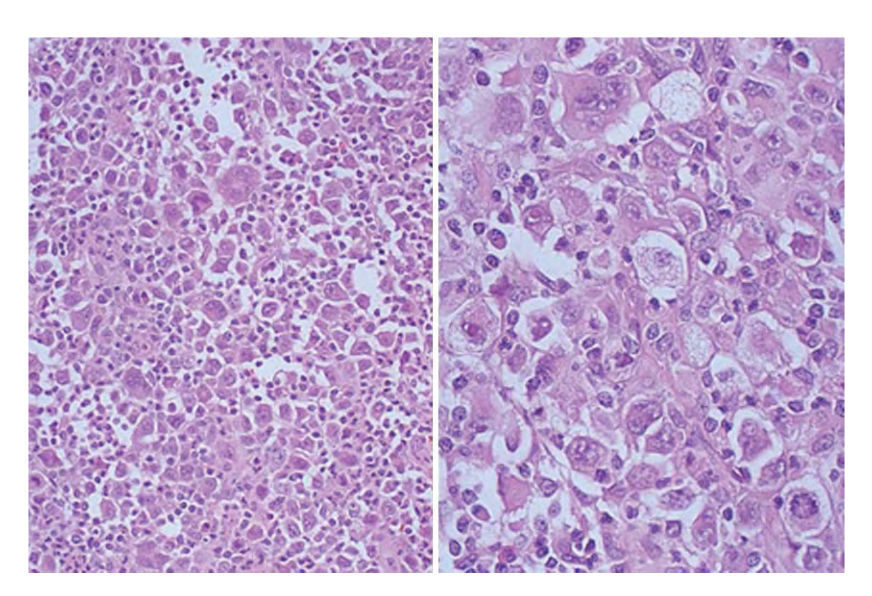


FIGURA 4-46 Linfoma de Hodgkin, depleción linfocítica, vista microscópica

Aquí se observan numerosas variantes de Reed-Sternberg y pocos linfocitos u otras células reactivas. El tipo de LH de depleción linfocítica es la forma menos común y puede parecerse a los LNH de células grandes. El LH con depleción linfocítica se da más a menudo en los ancianos, sobre todo en hombres, o en pacientes con infección por VIH. Con frecuencia se asocia al virus de Epstein-Barr. Son frecuentes los estadios avanzados y los síntomas sistémicos, y el pronóstico es menos favorable que en los otros subtipos.

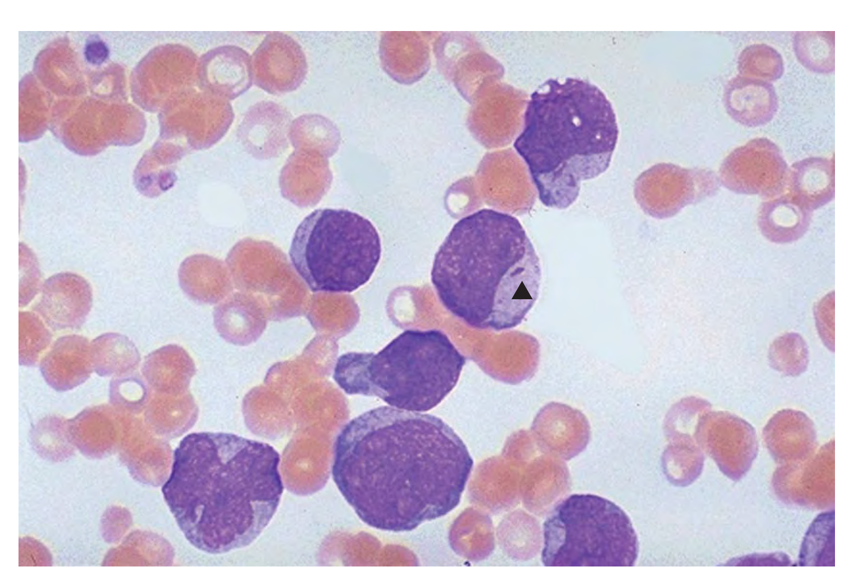


FIGURA 4-47 Leucemia mielógena aguda, vista microscópica

Las leucemias mielógenas agudas (LMA) surgen cuando alteraciones genéticas adquiridas inhiben la diferenciación mieloide terminal, produciendo el reemplazo de los elementos medulares normales por blastos relativamente indiferenciados que ponen de manifiesto uno o más tipos de diferenciación mieloide inicial. En este frotis de sangre periférica hay mieloblastos grandes e inmaduros con núcleos que tienen cromatina fina y nucléolos múltiples. Un rasgo distintivo de estos blastos es el «bastón de Auer» lineal (▲), compuesto de gránulos azurófilos cristalizados. La LMA es más prevalente en adultos jóvenes. Las subclasificaciones de la LMA se basan en la morfología celular. El tipo M2 que se ve aquí es el más común y se caracteriza por prominentes bastones de Auer y una gama de células mieloides que va desde las inmaduras hasta las maduras.

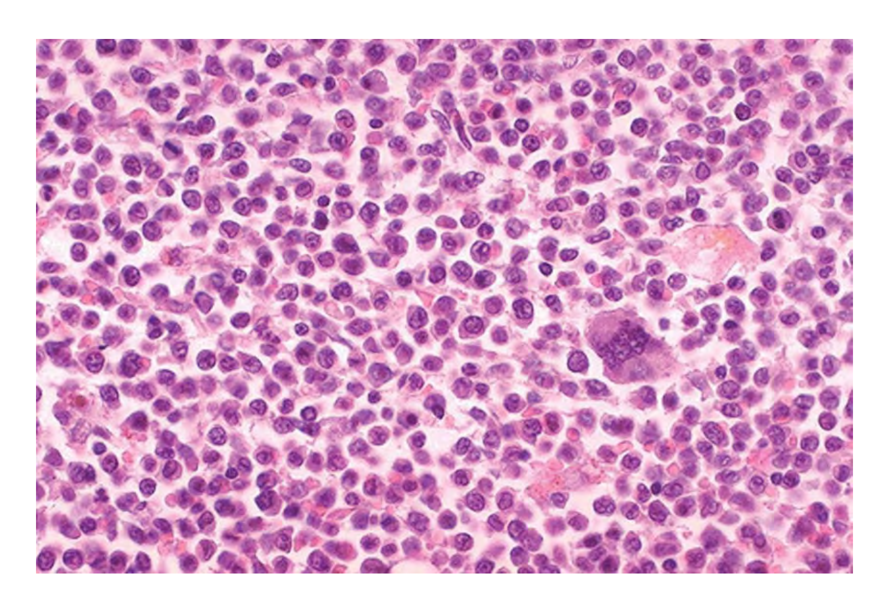


FIGURA 4-48 Leucemia mielógena aguda, vista microscópica

En esta médula ósea de un paciente con LMA hay un gran megacariocito y las células restantes son principalmente precursores mieloides inmaduros. Las leucemias ocupan la médula y desplazan la hematopoyesis normal. Esta médula es prácticamente un 100% celular, pero está compuesta casi en su totalidad por células leucémicas. La hematopoyesis normal se reduce por reemplazo (proceso «mielotísico») o por supresión de la división de las células troncales. Así pues, los pacientes leucémicos tienen tendencia a la anemia, trombocitopenia y granulocitopenia, y a las complicaciones asociadas, en particular infección y hemorragia.

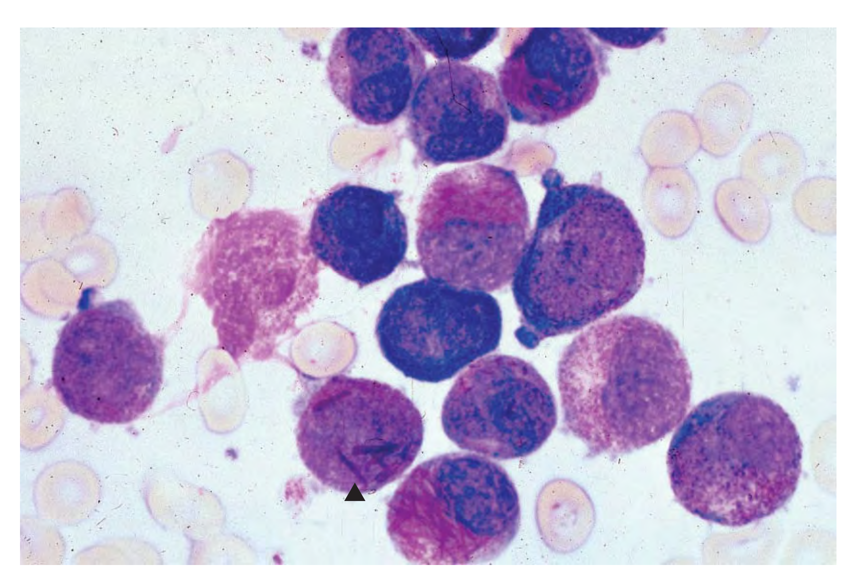


FIGURA 4-49 Leucemia promielocítica aguda, vista microscópica

Esta variante M3 de LMA, con células que se parecen a los promielocitos, pone de manifiesto una gran cantidad de gruesos gránulos citoplásmicos azurófilos, así como bastones de Auer (▲). En la M3 la anomalía cariotípica característica es la t(15;17), con fusión del gen del receptor α del ácido retinoico, situado en el cromosoma 17, con el gen PML, localizado en el cromosoma 15, produciéndose un bloqueo de la diferenciación mieloide en la fase promielocítica. Por esta razón, el tratamiento con ácido retinoico, que es un análogo de la vitamina A, permite superar este bloqueo. La muerte celular, con liberación de gránulos a la sangre periférica, puede causar coagulación intravascular diseminada.

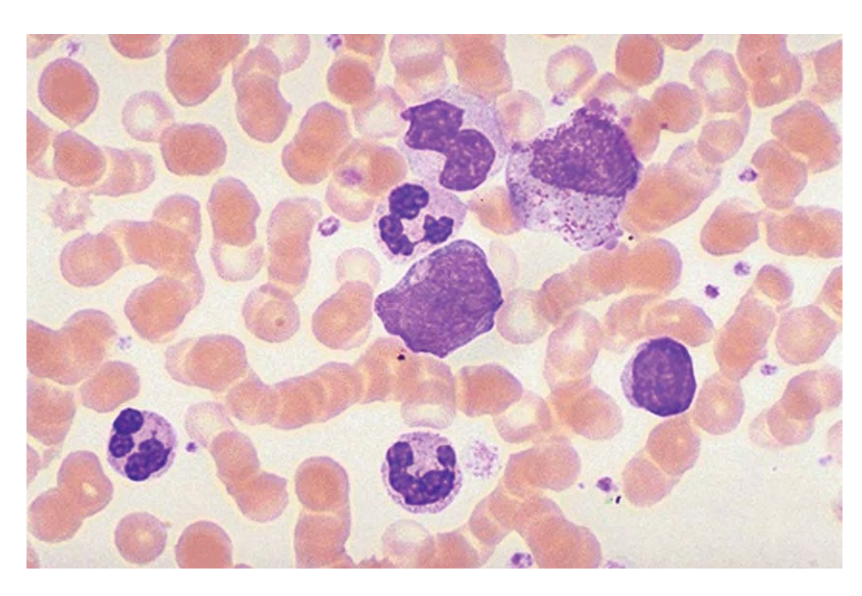


FIGURA 4-50 Leucemia mielógena crónica, vista microscópica

En este frotis de sangre periférica hay células mieloides inmaduras y neutrófilos cayados. La LMC es una de las enfermedades mieloproliferativas. A diferencia de la LMA, en la LMC hay menos del 10% de blastos circulantes. La LMC es más prevalente en los adultos de mediana edad. Una prueba útil para distinguir la LMC de las reacciones leucemoides es el índice de fosfatasa alcalina leucocitaria, que debe ser bajo en la LMC y alto en las reacciones leucemoides. La LMC también puede afectar al bazo, hígado y ganglios linfáticos. Puesto que algunos casos surgen por transformación maligna de una línea celular pluripotencial, también puede haber afectación eritroide y megacariocítica.

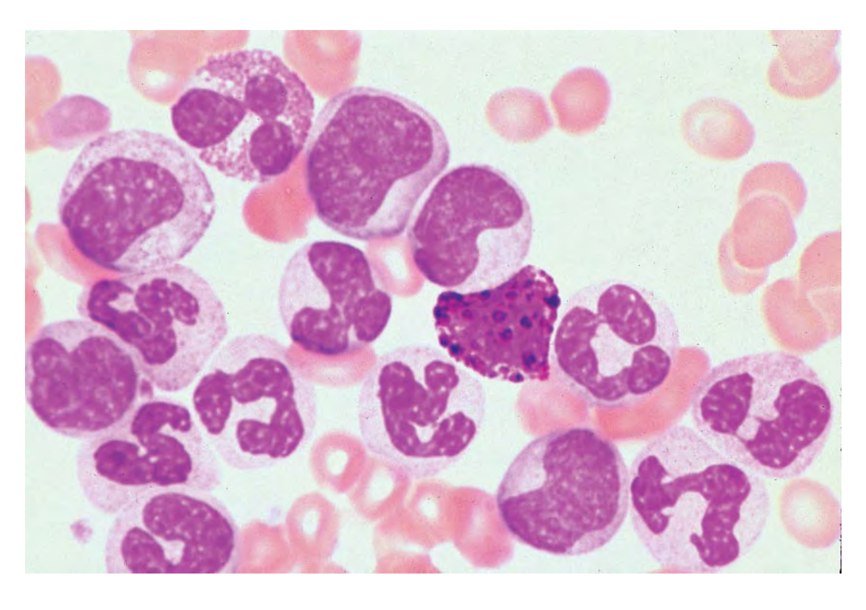


FIGURA 4-51 Leucemia mielógena crónica, vista microscópica

En la LMC con frecuencia se encuentra aumentado el número de basófilos y eosinófilos, así como de cayados y células mieloides inmaduras (metamielocitos y mielocitos). El cariotipo de las células mieloides de la LMC pone de manifiesto el cromosoma Filadelfia (Ph1), con translocación t(9:22) de una porción del brazo q del cromosoma 22 al brazo q del cromosoma 9. Esta translocación hace que el protooncogén C-*ABL,* situado en el cromosoma 9, se aproxime al gen *BCR (breakpoint cluster)*, localizado en el cromosoma 22. El gen híbrido resultante de la fusión BCR-ABL codifica una tirosina-cinasa que ejerce un efecto promotor del crecimiento a través de la estimulación nuclear.

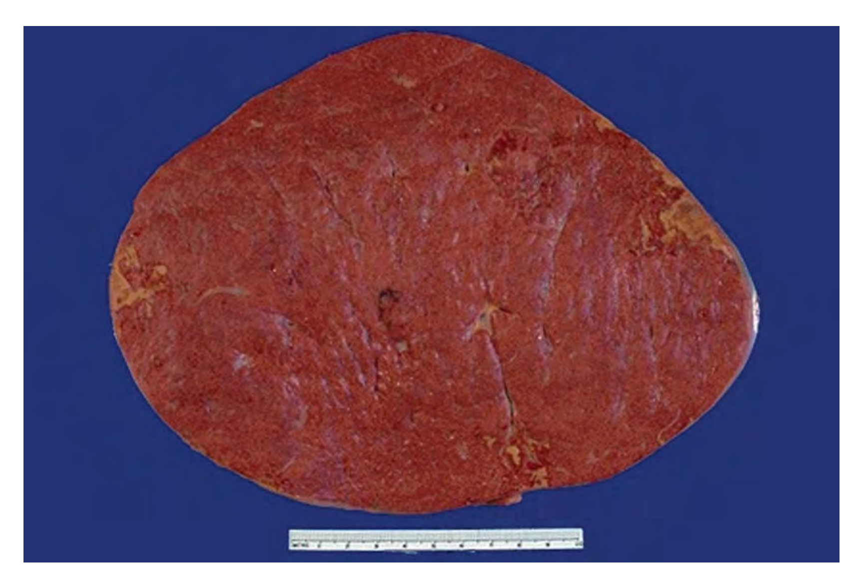


FIGURA 4-52 Enfermedad mieloproliferativa, vista macroscópica

Este bazo de gran tamaño (la regla tiene una longitud de 15 cm) presenta infartos subcapsulares amarillo-parduscos. La esplenomegalia masiva a menudo se asocia a enfermedades mieloproliferativas, incluyendo LMC, policitemia vera, trombocitosis esencial y mielofibrosis primaria. Éstas pueden sufrir una transformación blástica y convertirse en leucemia aguda. Con frecuencia acaban en fibrosis medular, con pancitopenia, hematopoyesis extramedular y esplenomegalia. Aunque a veces la esplenomegalia congestiva puede superar los 1.000 g, un bazo de más de 1.000 g sugiere la presencia de enfermedades mieloproliferativas, linfoproliferativas o hematopoyéticas subyacentes. Algunas infecciones crónicas como la malaria o la leishmaniasis también pueden ocasionar esplenomegalia pronunciada. Como consecuencia de la esplenomegalia se produce hiperesplenismo secundario.

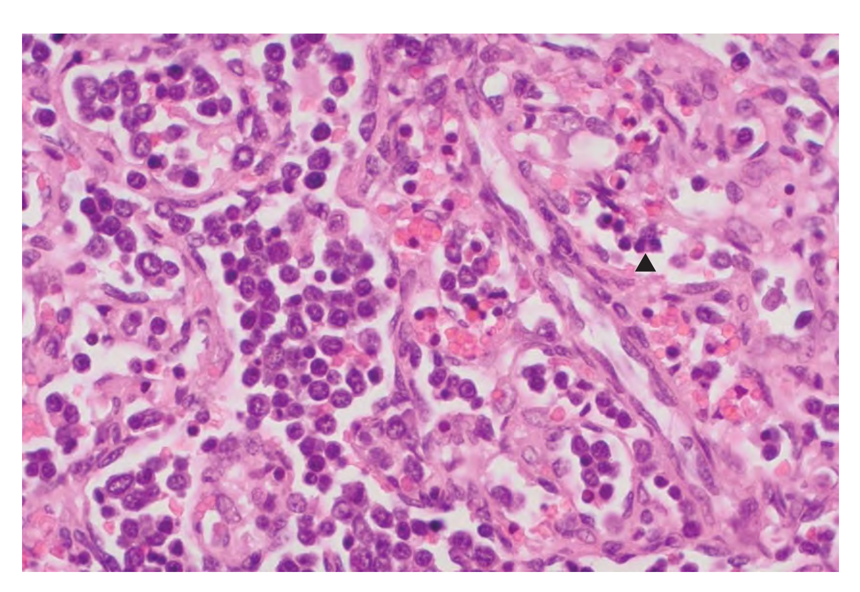


FIGURA 4-53 Enfermedad mieloproliferativa, vista microscópica

Este bazo pone de manifiesto hematopoyesis extramedular, que es la proliferación de hematíes y otros precursores hematopoyéticos (▲) en los órganos del sistema mononuclear-fagocítico. La hematopoyesis extramedular con frecuencia acompaña a las enfermedades mieloproliferativas que afectan a la médula ósea. En las enfermedades mieloproliferativas, los hallazgos en la sangre periférica incluyen leucoeritroblastosis y plaquetas gigantes. A medida que la enfermedad progresa a mielofibrosis por secreción de citocinas tales como el factor de crecimiento transformador β y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, hay pancitopenia y el paciente tiene un alto riesgo de infección, hemorragia e insuficiencia cardíaca congestiva de alto gasto. Algunas enfermedades mieloproliferativas evolucionan a LMA.

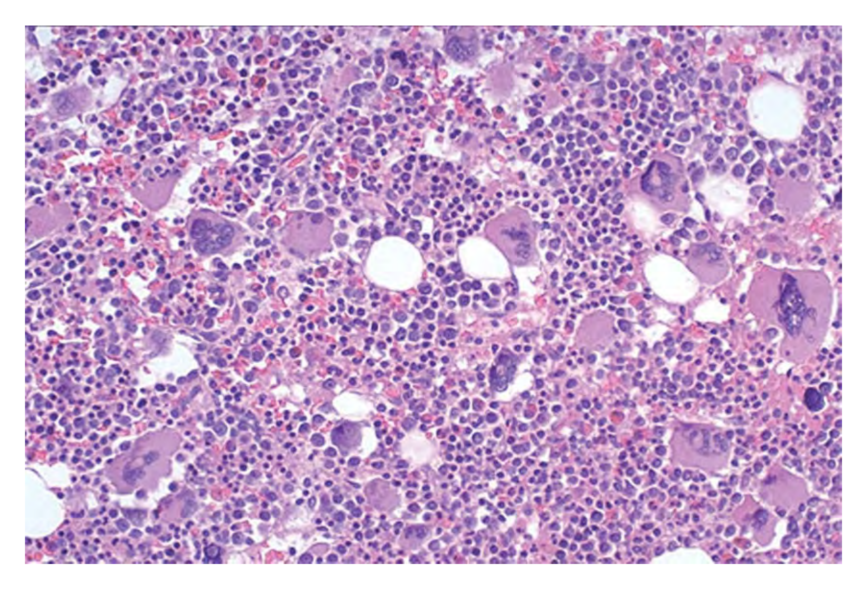


FIGURA 4-54 Trombocitosis esencial, vista microscópica

En esta médula ósea se observan numerosos megacariocitos en un proceso muy poco frecuente conocido como trombocitosis esencial, en el cual el recuento de plaquetas en la sangre periférica puede exceder 1.000.000/µm. Los procesos mieloproliferativos pueden afectar a la médula ósea, reemplazándola con proliferaciones de células anormales. La proliferación puede afectar predominantemente a los elementos mieloides, produciendo hallazgos de LMC; a los elementos eritroides, produciendo policitemia vera, o a los elementos megacariocíticos, produciendo trombocitosis esencial. El proceso mieloproliferativo crónico puede continuar durante años, sufrir una transformación blástica a leucemia, o «quemarse» y dar lugar a mielofibrosis.

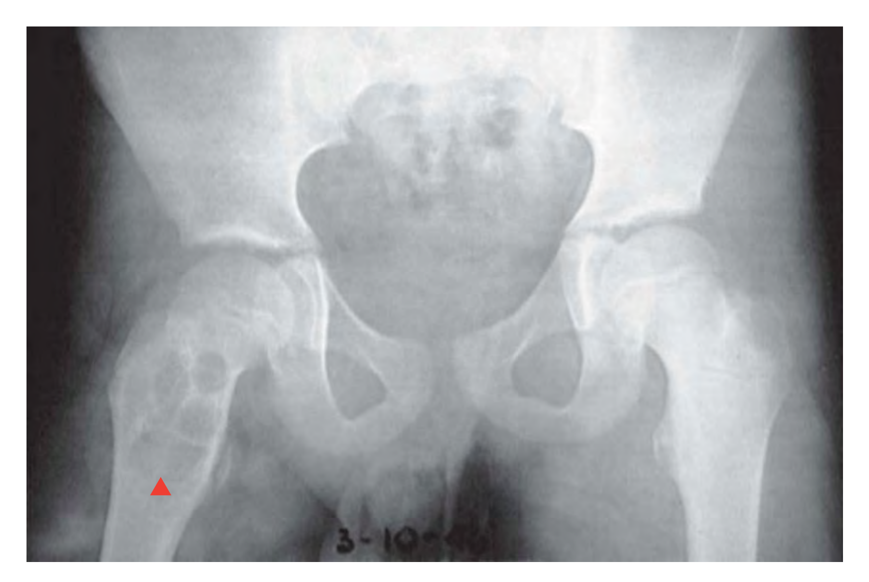


FIGURA 4-55 Histiocitosis de células de Langerhans, tomografía computarizada

Hay varias formas de histiocitosis de células de Langerhans, que es una enfermedad proliferativa de células dendríticas inmaduras con rasgos macrofágicos. La forma diseminada aguda, conocida como enfermedad de Letterer-Siwe, se ve antes de los 2 años de edad y produce principalmente lesiones cutáneas y afectación visceral. Hay una forma unifocal o multifocal llamada granuloma eosinófilo, que afecta principalmente a huesos en los niños y adultos jóvenes. Aquí se ve en el fémur superior derecho un granuloma eosinófilo multilocular óseo (▲). Tales lesiones pueden ser uniloculares o multiloculares. Si se ve afectado el tallo de la hipófisis, se produce la tríada de Hand-Schüller-Christian, con lesiones del cráneo, diabetes insípida y exoftalmos.

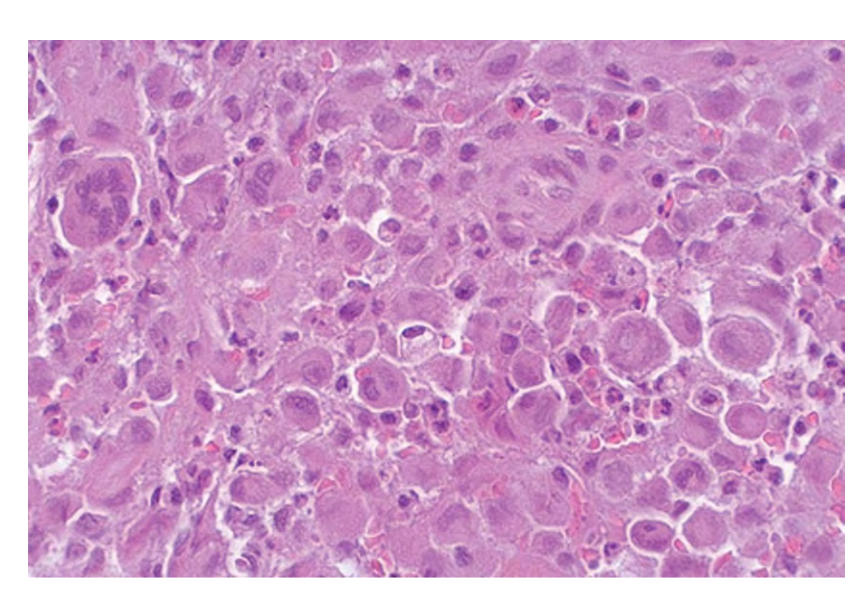


FIGURA 4-56 Histiocitosis de células de Langerhans, vista microscópica

El granuloma eosinófilo de hueso es una de las histiocitosis de células de Langerhans. La célula característica tiene una forma entre ovalada y redonda, es parecida a los macrófagos y se entremezcla con células inflamatorias como los eosinófilos. El granuloma eosinófilo es más común en los niños y adultos jóvenes. Esta lesión se forma en el interior de la cavidad medular y puede expandirse y causar erosión del hueso, con dolor y fracturas patológicas. Algunas lesiones se resuelven espontáneamente mediante fibrosis, en tanto que otras requieren un legrado. Las localizaciones afectadas en las formas más diseminadas de histiocitosis de células de Langerhans incluyen piel, ganglios linfáticos, bazo, hígado, pulmones y médula ósea.

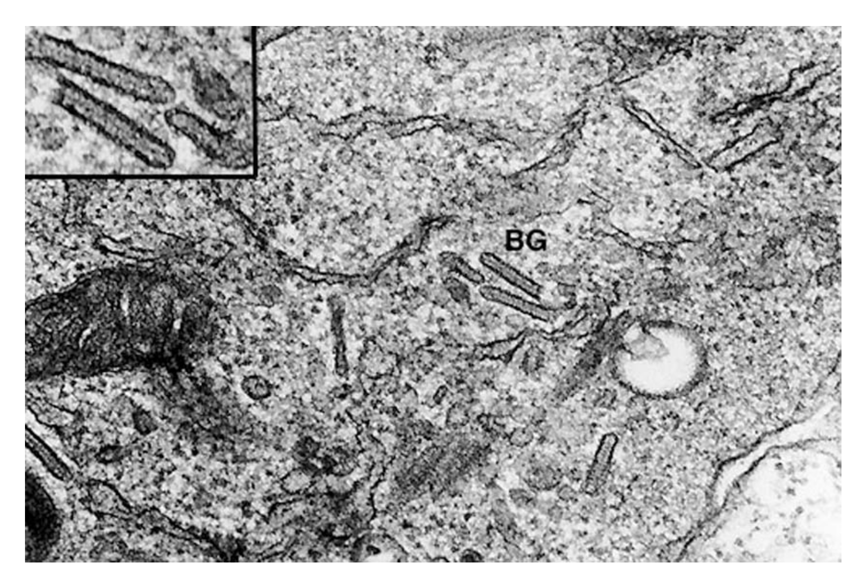


FIGURA 4-57 Histiocitosis de células de Langerhans, microscopia electrónica

Aquí se observan gránulos de Birbeck (el recuadro contiene varios, vistos a gran aumento) en una célula de Langerhans de un caso de histiocitosis X, que es una de las formas de las peculiares proliferaciones neoplásicas conocidas como histiocitosis de células de Langerhans. Las células expresan HLA-DR, S-100 y CD1a. Tienen citoplasma abundante, y a menudo vacuolado, además de núcleos vesiculares con hendiduras o plegamientos lineales. La histiocitosis de células de Langerhans pulmonar se ve con más frecuencia en los fumadores, puede regresar espontáneamente al dejar de fumar y, en general, contiene una población policlonal de células de Langerhans, lo que sugiere que se trata de una hiperplasia reactiva y no una verdadera neoplasia.



FIGURA 4-58 Bazo normal con bazo accesorio, vista macroscópica

En esta autopsia se ve, en el cuadrante superior izquierdo, un bazo normal que se acompaña de un bazo accesorio más pequeño. Los bazos accesorios no son raros y en general constituyen tan sólo hallazgos incidentales. Recuérdese, sin embargo, que un bazo accesorio puede sufrir todos los cambios que pueden afectar a un bazo de mayor tamaño. Existe también un proceso infrecuente conocido como «esplenosis», que tiene lugar cuando porciones de un bazo roto (en general, por un traumatismo abdominal cerrado) se implantan en la superficie peritoneal, donde crecen y continúan funcionando aun cuando se haya extirpado el bazo lesionado.

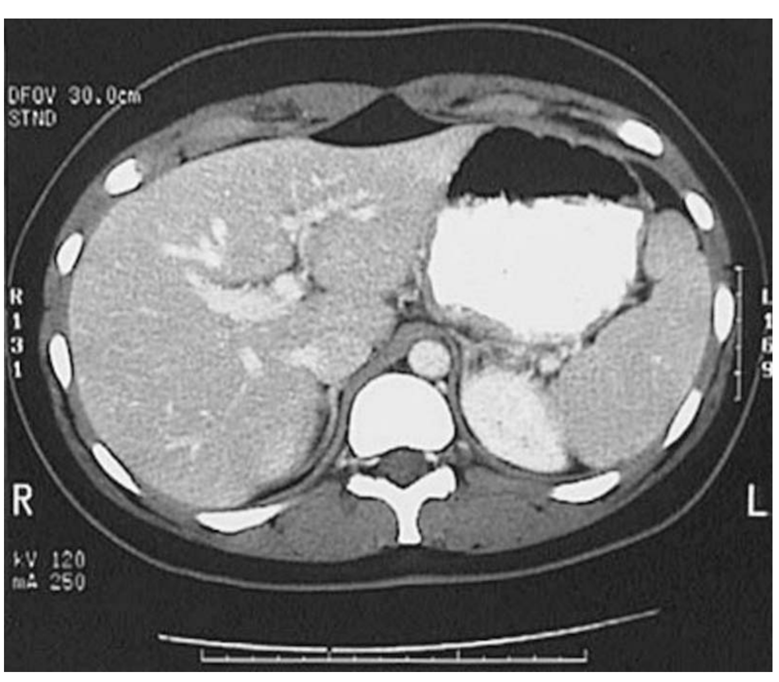


FIGURA 4-59 Bazo normal, tomografía computarizada

Aquí se muestra un bazo de tamaño y posición normales en una TC abdominal con contraste intravenoso (y contraste oral en el estómago). La atenuación (brillo) del bazo e hígado normales son similares. El bazo actúa como filtro, eliminando los hematíes envejecidos y las inclusiones de los hematíes tales como los cuerpos de Heinz y los cuerpos de Howell-Jolly a medida que los hematíes atraviesan los sinusoides. Los fagocitos esplénicos también llevan a cabo la eliminación activa de otras partículas de la sangre, tales como bacterias, restos celulares y leucocitos. El bazo actúa, asimismo, como área de depósito de aproximadamente un tercio de todas las plaquetas circulantes. Las macromoléculas anormales producidas en algunas metabolopatías congénitas, tales como la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Niemann-Pick, pueden acumularse en los fagocitos esplénicos y producir esplenomegalia.

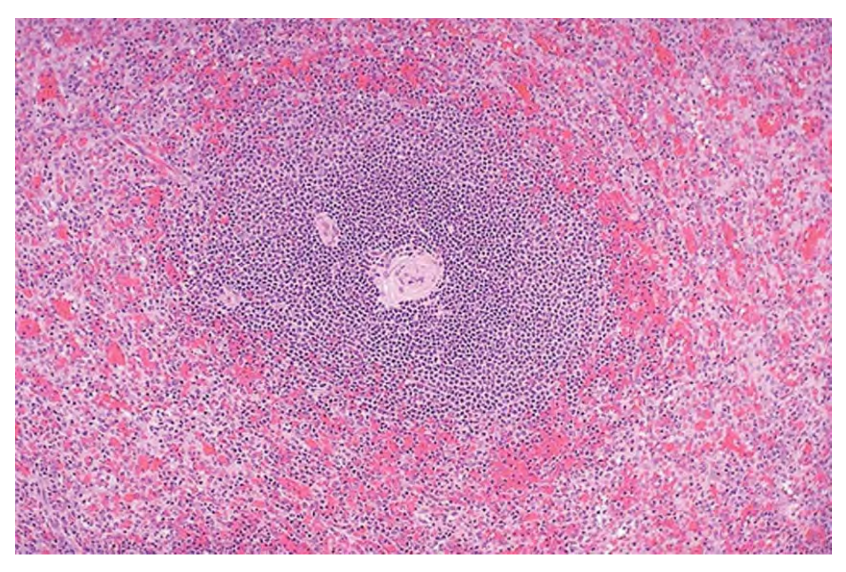


FIGURA 4-60 Bazo normal, vista microscópica

Obsérvense los linfocitos pequeños situados alrededor de la pequeña arteriola que hay en el centro, formando la pulpa blanca. Alrededor de la pulpa blanca está la pulpa roja, que se compone de numerosos sinusoides esplénicos. El bazo, parte esencial del sistema inmune, tiene en las vainas linfoides periarteriales células dendríticas que atrapan antígenos y los presentan a los linfocitos T. Los linfocitos T y B interaccionan en los márgenes de los folículos de la pulpa blanca, generando células plasmáticas productoras de anticuerpos que se observan principalmente en los senos de la pulpa roja. La falta de función esplénica por esplenectomía o autoinfarto (enfermedad de células falciformes) provoca susceptibilidad a las infecciones diseminadas por bacterias encapsuladas tales como neumococos, meningococos y *Haemophilus influenzae*.

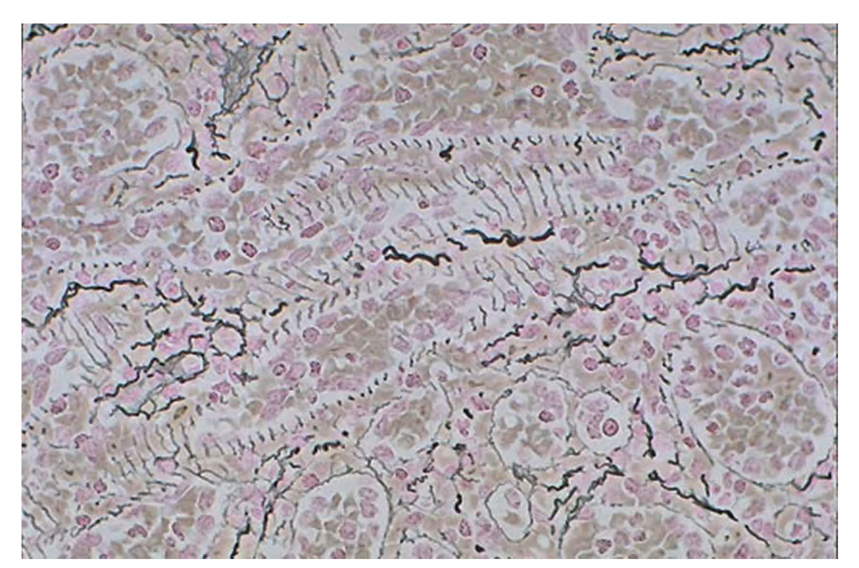


FIGURA 4-61 Bazo normal, vista microscópica

Esta tinción de reticulina pone de manifiesto la estructura normal de la pulpa roja del bazo normal. Las fibras de reticulina dibujan el contorno de los sinusoides longitudinales de la pulpa roja, por los que fluye la sangre. Los hematíes deben deformarse para poder pasar a través de los poros hendidos de los sinusoides. Los hematíes con formas o tamaños anormales, tales como los esferocitos, los eliptocitos o las células falciformes, no pueden deformarse y, por lo tanto, no pueden ser eliminados de la circulación. Es más probable que los hematíes revestidos de inmunoglobulina o complemento sean eliminados por el bazo; este proceso se conoce como hemólisis extravascular.



FIGURA 4-62 Esplenomegalia congestiva, vista macroscópica

Una de las causas más corrientes de esplenomegalia es la hipertensión portal con cirrosis hepática. La insuficiencia cardíaca derecha con *cor pulmonale* también puede producir esplenomegalia. La cirrosis micronodular por alcoholismo crónico y la cirrosis macronodular tras infección por el virus de la hepatitis B o C pueden provocar hipertensión portal. Obsérvese que este bazo también pone de manifiesto irregulares placas fibrosas de color blanco-pardusco sobre la cápsula de color morado. Este patrón de «glaseado con azúcar» recibe el nombre de periesplenitis hialina. El aumento de la presión venosa portal produce dilatación de los sinusoides, con enlentecimiento del flujo sanguíneo desde los cordones hacia los sinusoides y la exposición prolongada de los hematíes a los macrógafos de los cordones, con exceso de atrapamiento y destrucción (hiperesplenismo).



FIGURA 4-63 Infartos esplénicos, vista macroscópica

Aquí se muestran infartos esplénicos secundarios a embolización arterial sistémica en un paciente con endocarditis infecciosa que afectaba a la válvula aórtica. Algunos fragmentos de las vegetaciones friables han embolizado al bazo tras avanzar por la aorta, el tronco celíaco, la arteria esplénica y las ramas periféricas de la arteria esplénica. La mayoría de los infartos esplénicos se deben a émbolos que se originan en trombos cardíacos, que pueden ser vegetaciones valvulares o trombos murales. Se trata de infartos isquémicos característicos: pálidos, en forma de cuña y con la base en la cápsula. El parénquima esplénico restante tiene un color rojo oscuro. Puede haber manifestaciones clínicas de dolor en el hipocondrio izquierdo y esplenomegalia.

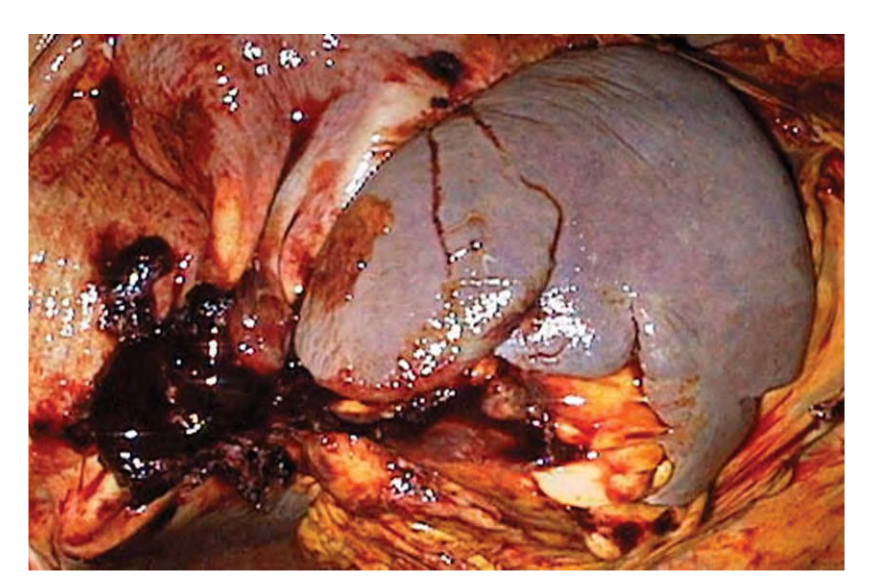


FIGURA 4-64 Traumatismo esplénico, vista macroscópica

La rotura esplénica se asocia con más frecuencia a traumatismos abdominales cerrados. Aquí se observan dos grandes laceraciones capsulares en un paciente que sufrió un accidente de automóvil. Obsérvese la formación de un hematoma secundario a la rotura esplénica. La hemorragia puede extenderse a la cavidad peritoneal, con la producción de hemoperitoneo. Los procesos que causan esplenomegalia y hacen al bazo propenso a la rotura, incluso tras traumatismos leves, incluyen mononucleosis infecciosa, malaria, fiebre tifoidea y neoplasias linfoides.

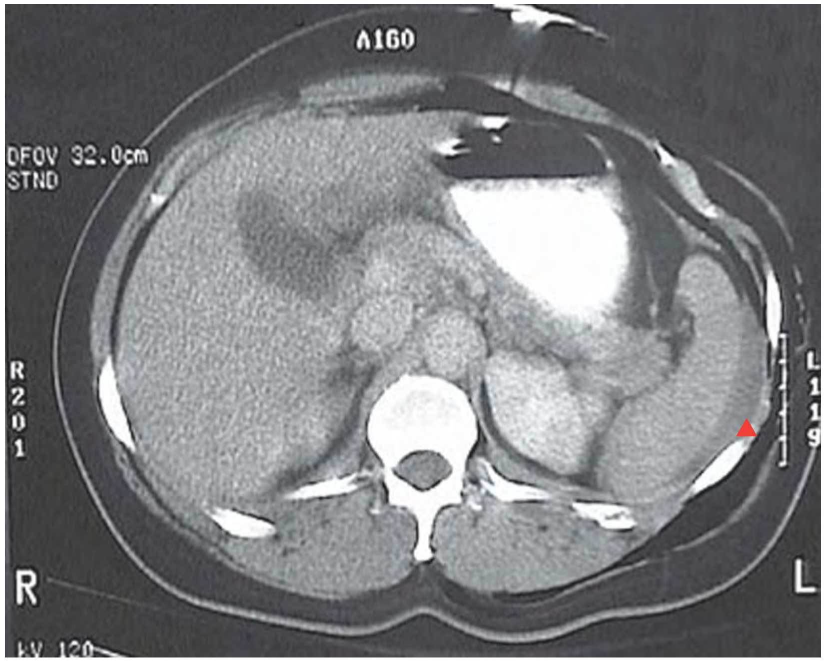


FIGURA 4-65 Traumatismo esplénico, tomografía computarizada

Esta TC abdominal con contraste pone de manifiesto un hematoma (▲) externo al bazo roto por un traumatismo abdominal cerrado. El lavado peritoneal realizado a este paciente proporcionó líquido hemorrágico, que es una pista diagnóstica. Puesto que la cápsula esplénica no puede repararse, tras una lesión con rotura capsular debe procederse a la extirpación quirúrgica del bazo.



FIGURA 4-66 Amiloidosis esplénica, vista macroscópica

Este bazo aumentado de tamaño presenta el aspecto macroscópico y el tacto de la cera. Se trata de amiloidosis esplénica, que puede presentar el aspecto difuso «lardáceo» que aquí se muestra o el patrón nodular en «granos de mijo», en el que la amiloide se deposita principalmente en la pulpa blanca. Se comprobó que esta amiloide era del tipo inmunológico AL (amiloidosis primaria), ya que el paciente tenía mieloma múltiple. El tipo AA de amiloide, que se asocia a procesos sistémicos reactivos (amiloidosis secundaria), puede producir hallazgos similares.



FIGURA 4-67 Enfermedad de Gaucher, vista macroscópica

Este bazo aumentado de tamaño es pálido y firme al tacto. Este joven paciente sufría una metabolopatía congénita, con ausencia de la enzima glucocerebrosidasa y la consiguiente acumulación de productos de depósito en las células del sistema mononuclear-fagocítico. Hay tres tipos de enfermedad de Gaucher. El más común, el tipo 1 (99% de los casos), es la forma no neurológica, en la cual la persona afectada tiene una inteligencia normal y sobrevive hasta la edad adulta. El tipo 2 es la forma neuronopática, que es letal ya en el primer año de la vida, mientras que el tipo 3 presenta un curso intermedio entre los otros tipos.

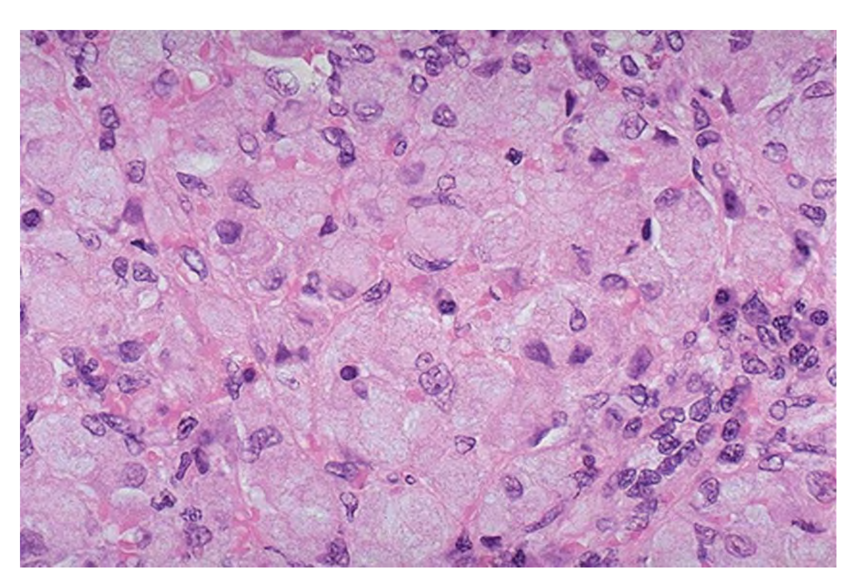


FIGURA 4-68 Enfermedad de Gaucher, vista microscópica

Se trata de una enfermedad de depósito lisosómico en la que los productos no metabolizados se acumulan principalmente en los macrófagos. Obsérvense los grandes macrófagos de color rosa pálido. De forma característica, en las enfermedades de depósito hay numerosos grupos de estos macrófagos en el bazo aumentado de tamaño. La acumulación de estas células en la médula ósea puede producir un efecto de masa, con dolor óseo, deformidades óseas y fracturas. También pueden afectarse otros tejidos del sistema mononuclear-fagocítico, como los ganglios linfáticos y el hígado. La acumulación perivascular de los macrófagos en el tipo 2 de la enfermedad de Gaucher produce pérdida neuronal.

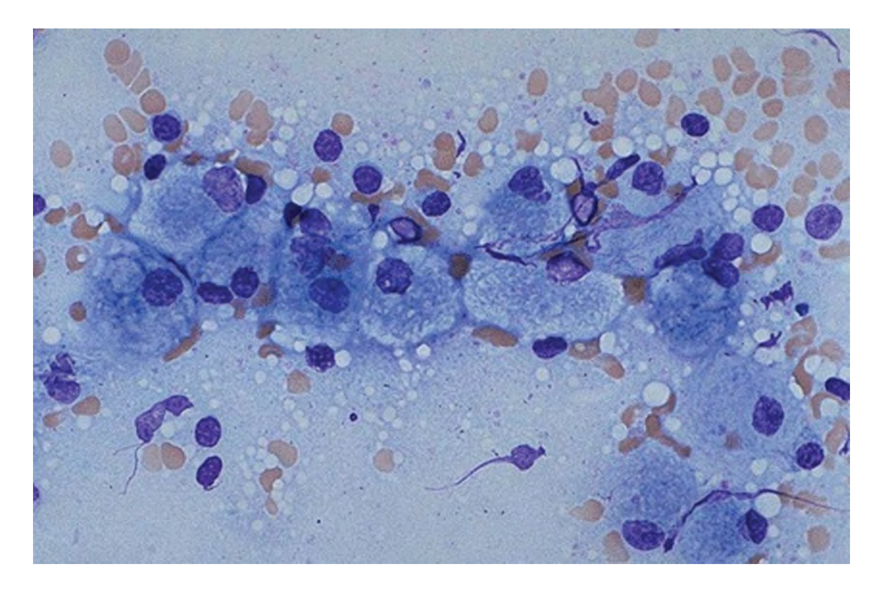


FIGURA 4-69 Enfermedad de Gaucher, vista microscópica

En el frotis de médula ósea, el delicado citoplasma de las células de Gaucher recuerda al papel de seda arrugado por la abundancia de los lípidos acumulados en el citoplasma. Como en muchas enfermedades genéticas producidas por anomalías enzimáticas, para confirmar el diagnóstico puede medirse la actividad enzimática (en este caso, la actividad de glucocerebrosidasa) en los leucocitos de la sangre periférica o en los fibroblastos de la piel. Al igual que en muchas enfermedades genéticas, la existencia de múltiples mutaciones alélicas en la enfermedad de Gaucher complica la detección, ya que no hay una prueba única que detecte todos los casos. Diferentes alelos pueden asociarse a diferentes actividades enzimáticas, variando la gravedad de la enfermedad.



FIGURA 4-70 Angiosarcoma esplénico, tomografía computarizada

Considerando su tamaño y flujo sanguíneo, el bazo es una localización rara de neoplasias hematológicas primarias o metastásicas, lo que probablemente se asocia a su papel de vigilancia inmunológica. Si el bazo está afectado por un proceso neoplásico, con más frecuencia se trata de leucemias, pero también puede sufrir afectación extraganglionar por LNH o LH. Aquí se ve una TC abdominal con una gran masa heterogénea que expande el bazo y que resultó ser un angiosarcoma, que es una proliferación maligna de células mesenquimales primitivas con diferenciación vascular.

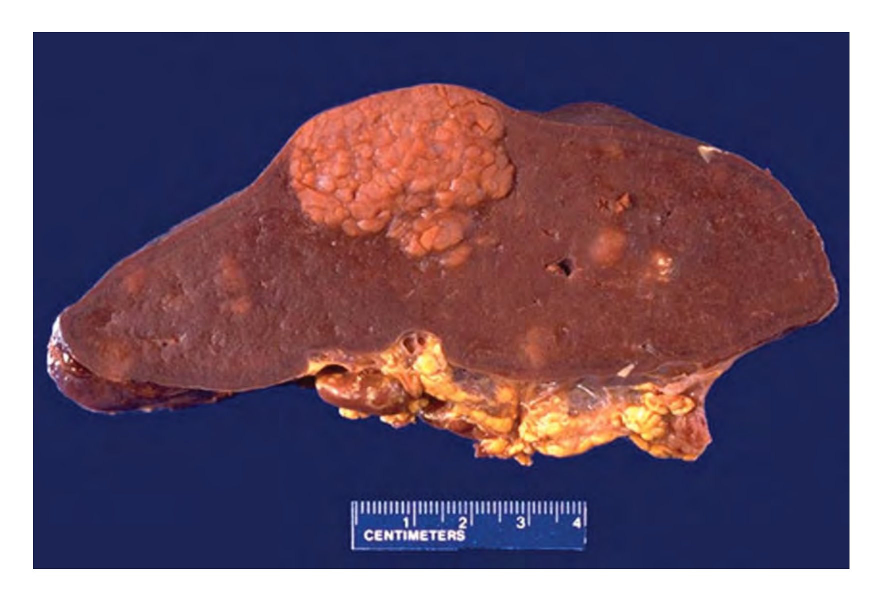


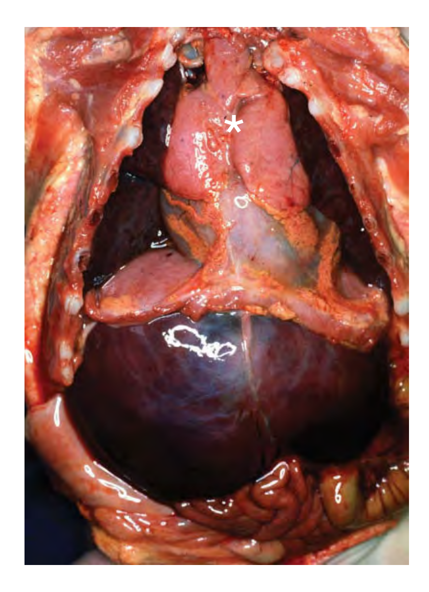
FIGURA 4-71 Linfoma de Hodgkin esplénico, vista macroscópica

En este corte se observan un gran nódulo pálido y varios nódulos más pequeños, que corresponden a afectación esplénica por LH. Las masas esplénicas se asocian con más frecuencia a enfermedades hematopoyéticas que a metástasis.



FIGURA 4-72 Metástasis esplénicas, vista macroscópica

A pesar de su tamaño, el bazo es una localización rara de las metástasis de las neoplasias no hematológicas. Aquí se observan metástasis de un melanoma maligno de la piel. Obsérvese que la mayoría de estas masas son parduzcas, pero algunas presentan una pigmentación marrón-negra por la melanina elaborada por las células neoplásicas. Los melanomas son neoplasias agresivas que con frecuencia pueden dar metástasis diseminadas.



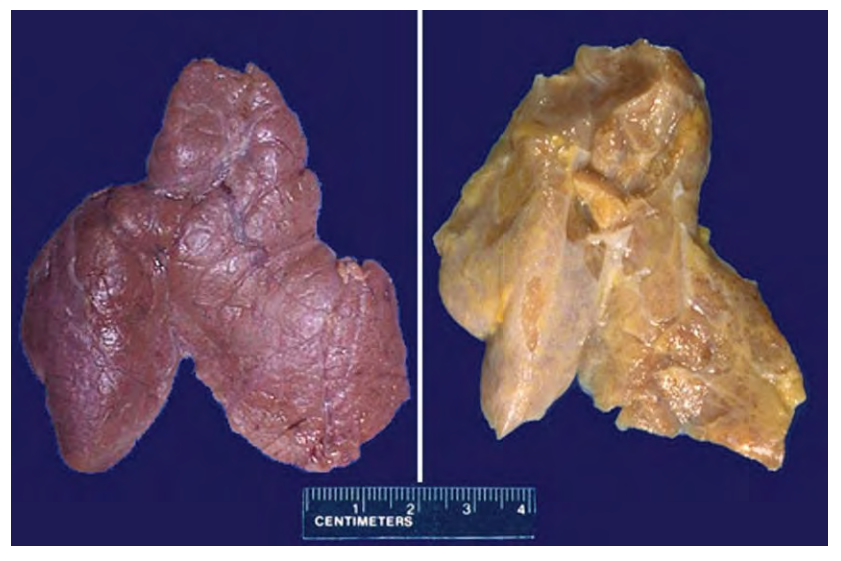


FIGURA 4-73 Recién nacido normal *in situ*, vista macroscópica y FIGURA 4-74 Comparación del timo fetal y adulto, vista macroscópica

El timo (*), situado en el mediastino anterior, es prominente en las últimas fases de la vida fetal, en la lactancia y en la infancia. A la izquierda se muestra el timo rosado normal de un recién nacido a término, que puede compararse con el tamaño algo más pequeño del timo adulto que se muestra a la derecha. En el desarrollo del sistema inmune, el timo es una localización importante a la que migran las células troncales de la médula para dar origen a linfocitos T. En los adultos, el timo se halla reemplazado casi por completo por tejido adiposo.

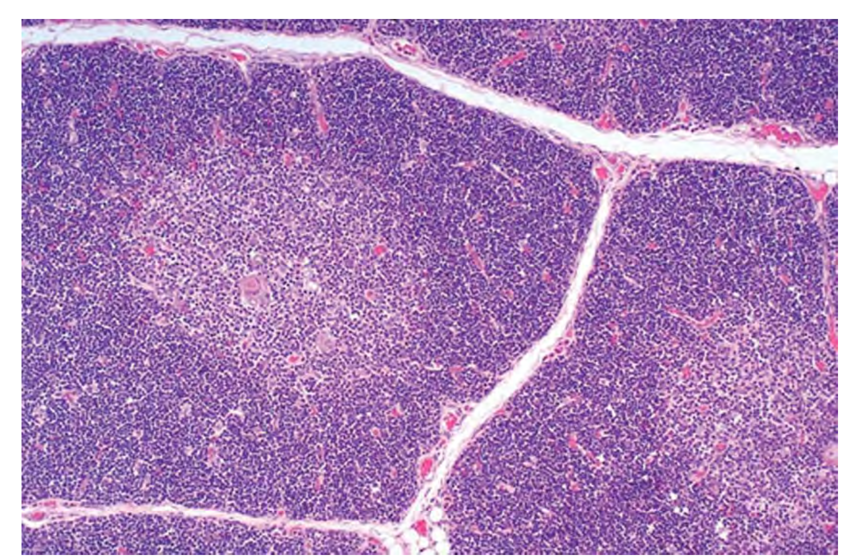


FIGURA 4-75 Timo normal, vista microscópica

Aquí se muestra, a bajo aumento, el timo normal de un feto en el tercer trimestre de la gestación, densamente poblado por linfocitos T. La corteza y la médula están bien definidas. En el centro de las regiones medulares se aprecian corpúsculos de Hassall, compuestos de células epiteliales. En el desarrollo embriológico del sistema inmune, células progenitoras de origen medular migran al timo y dan origen a células T maduras que son exportadas a la periferia. La producción tímica de células T disminuye lentamente en la vida adulta, a medida que el órgano se atrofia. Además de timocitos y células epiteliales, macrófagos y células dendríticas, el timo contiene algunos linfocitos B y raros neutrófilos y eosinófilos, así como células mioides dispersas.

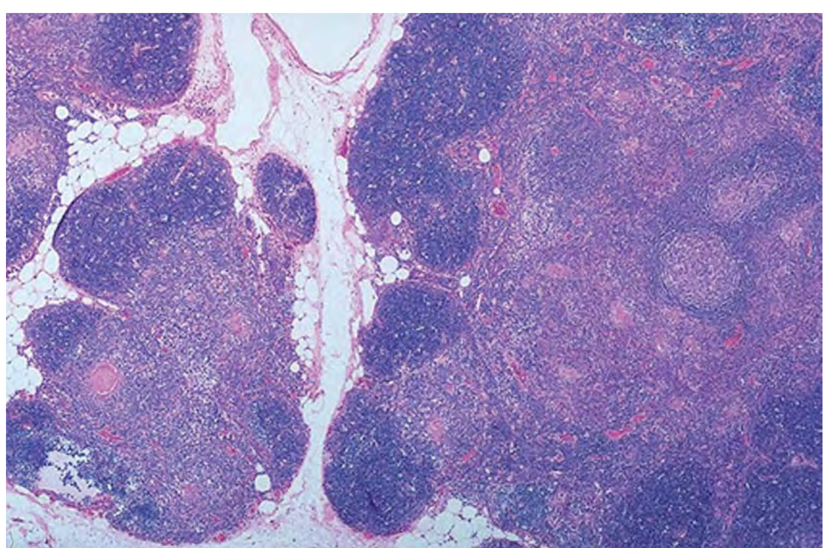


FIGURA 4-76 Hiperplasia tímica, vista microscópica

Aproximadamente de dos tercios a tres cuartos de los pacientes diagnosticados de miastenia grave (MG) tienen hiperplasia tímica, tal como se ve aquí a bajo aumento. De ordinario, el timo de un adulto se compone principalmente de tejido adiposo, con algunos grupos de linfocitos y corpúsculos de Hassall residuales. En cambio, aquí el tejido linfoide es abundante y hay folículos linfoides. La hiperplasia folicular observada en este caso de hiperplasia tímica con MG se asocia a la producción de autoanticuerpos. Los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina disminuyen la función de dicho receptor en la placa motora del músculo esquelético, produciendo debilidad muscular, en particular con la contracción muscular repetitiva.

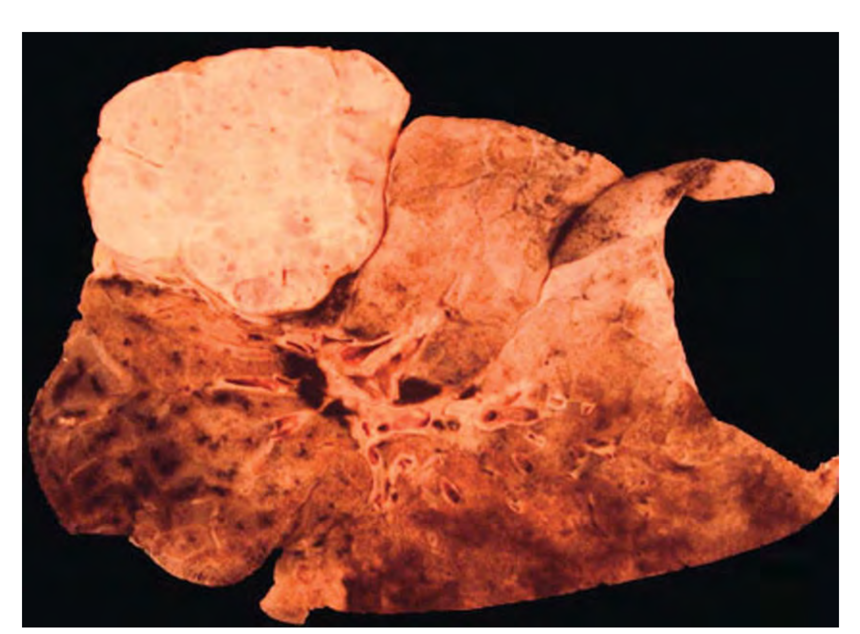


FIGURA 4-77 Timoma, vista macroscópica

Los timomas surgen en el mediastino anterior y pueden comprimir las estructuras adyacentes a medida que crecen. En esta pieza de autopsia se observa, por delante del pulmón, una masa blanco-pardusca, lobulada y bien delimitada, que resultó ser un timoma. Tanto los linfomas benignos como malignos en general surgen en adultos mayores de 40 años. La mayoría se localizan en el mediastino anterosuperior, pero a veces pueden afectar al cuello, tiroides, hilio pulmonar u otras localizaciones. Son responsables tan sólo del 20 al 30% de los tumores del mediastino anterosuperior, que es una localización común del tipo esclerosis nodular de LH y ciertas formas de LNH, como el linfoma linfoblástico de células T.

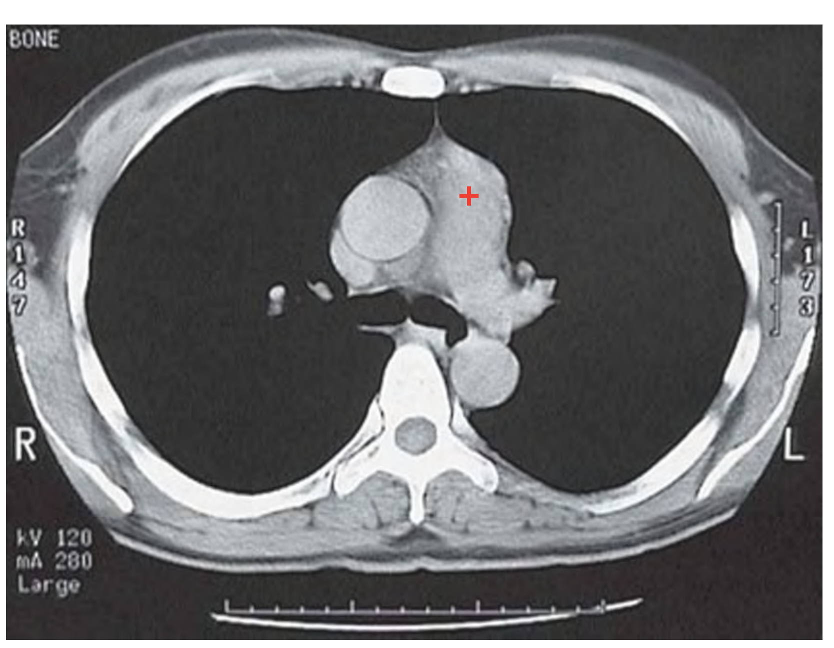


FIGURA 4-78 Timoma, tomografía computarizada

En esta TC torácica se ve un timoma (+) del mediastino anterosuperior. Está surgiendo en la parte izquierda del timo, en una posición anterior izquierda con relación al arco aórtico. Los timomas pueden ser de crecimiento lento y comportarse de forma benigna. Los timomas malignos, sin embargo, pueden ser localmente invasivos. Los que son citológicamente malignos se denominan carcinomas tímicos. Aproximadamente el 40% de los timomas se presentan con síntomas relacionados con la compresión de estructuras mediastínicas, y del 30 al 45% se presentan con MG. El resto se descubren incidentalmente al realizar estudios de imagen o cirugía cardiotorácica.

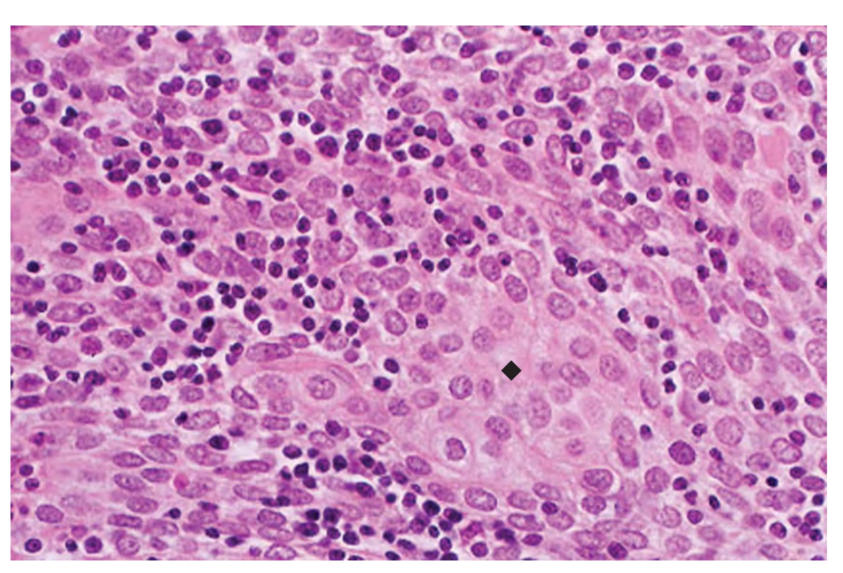


FIGURA 4-79 Timoma, vista microscópica

El timoma contiene elementos epiteliales (◆), con un fondo de linfocitos pequeños redondos que no son neoplásicos. De un tercio a la mitad de todos los timomas se asocian a MG. Los elementos epiteliales neoplásicos de este timoma ponen de manifiesto un mínimo pleomorfismo, pero este tumor era localmente invasivo y, por consiguiente, un timoma maligno. Cerca del 10% de los timomas se asocian a síndromes paraneoplásicos sistémicos distintos de la MG, incluyendo enfermedad de Graves, aplasia eritroide pura, polimiositis, síndrome de Cushing y anemia perniciosa.

CAPÍTULO 5



Pulmón



FIGURA 5-1 Pulmón normal, vista macroscópica

Corte del pulmón normal (con tan sólo una mínima congestión posterior, visible en la zona inferior derecha). Los ganglios linfáticos hiliares son pequeños y tienen abundante pigmento antracótico (procedente del polvo en el aire inspirado, que es luego fagocitado por los macrófagos pulmonares, transferido a los vasos linfáticos y acumulado en los ganglios linfáticos). El pigmento antracótico confiere a los ganglios un aspecto negro-grisáceo.

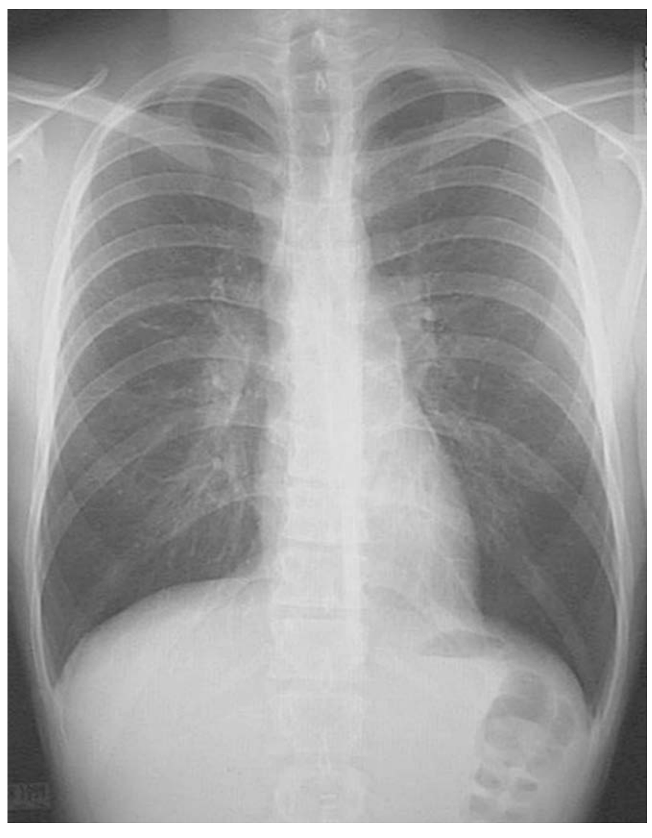


FIGURA 5-2 Pulmón normal, radiografía

Esta radiografía de tórax pone de manifiesto el aspecto normal de los pulmones en proyección posteroanterior en un varón adulto. La densidad aérea más oscura representa el parénquima, siendo más brillantes el hilio y las partes blandas de la pared torácica. Obsérvese que la sombra cardíaca normal tiene aproximadamente la anchura del pulmón izquierdo.

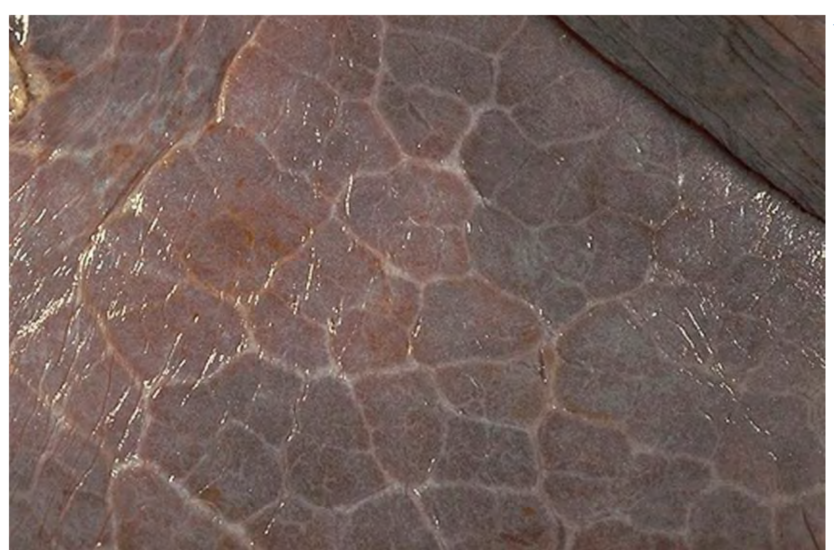


FIGURA 5-3 Pulmón normal, vista macroscópica

Aquí se muestra la superficie pleural del pulmón, de aspecto liso y brillante. Este paciente presentaba edema pulmonar pronunciado, con ingurgitación de los vasos linfáticos situados entre los lóbulos pulmonares. En consecuencia, los lóbulos pulmonares se encuentran delimitados por una trama blanca. El pigmento antracótico derivado de la inhalación de polvos carbonosos es transportado por los vasos linfáticos hacia la superficie pleural y los ganglios linfáticos. En todos los pulmones adultos hay pequeñas cantidades de pigmento antracótico. Los fumadores tienen más antracosis.

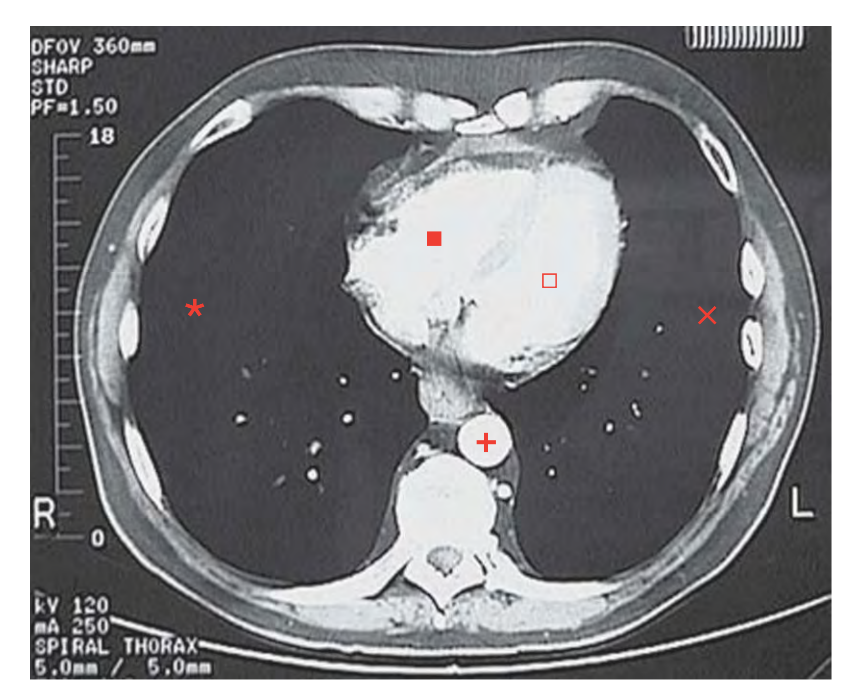


FIGURA 5-4 Pulmón normal, tomografía computarizada

Esta TC del tórax con densidad de partes blandas pone de manifiesto el aspecto normal de los pulmones derecho (*) e izquierdo (×) —prácticamente negros por su densidad aérea— en un hombre adulto normal. El material de contraste presente en el torrente circulatorio proporciona un aspecto brillante a las cavidades cardíacas derechas (■) e izquierdas (□), así como a la aorta (+). El hueso de los cuerpos vertebrales y las costillas también presenta un aspecto brillante. El diámetro anteroposterior es normal.

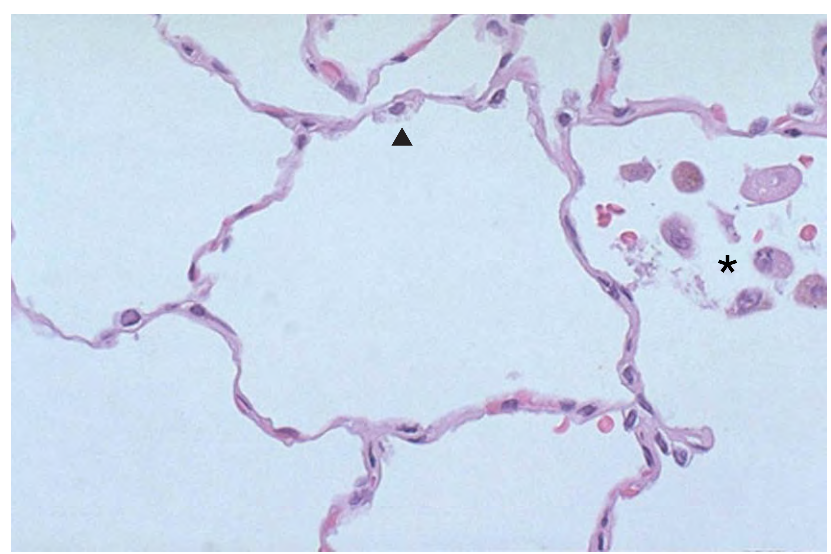


FIGURA 5-5 Pulmón adulto normal, vista microscópica

Aquí se muestran, a gran aumento, las delicadas paredes de los alvéolos pulmonares. El citoplasma atenuado de las células epiteliales alveolares de tipo I no puede distinguirse fácilmente de los capilares de las paredes alveolares. Las delgadas paredes alveolares permiten un intercambio gaseoso eficiente, de modo que en los jóvenes sanos el gradiente alveolar-arterial (A-a) de oxígeno se mantiene por debajo de los 15 mmHg, aunque en los ancianos el gradiente A-a puede superar los 20 mmHg. En el interior de los alvéolos pueden observarse algunos macrófagos (*). Los neumocitos de tipo II (▲) producen surfactante, que disminuye la tensión superficial para aumentar la distensibilidad pulmonar y mantener los alvéolos expandidos.

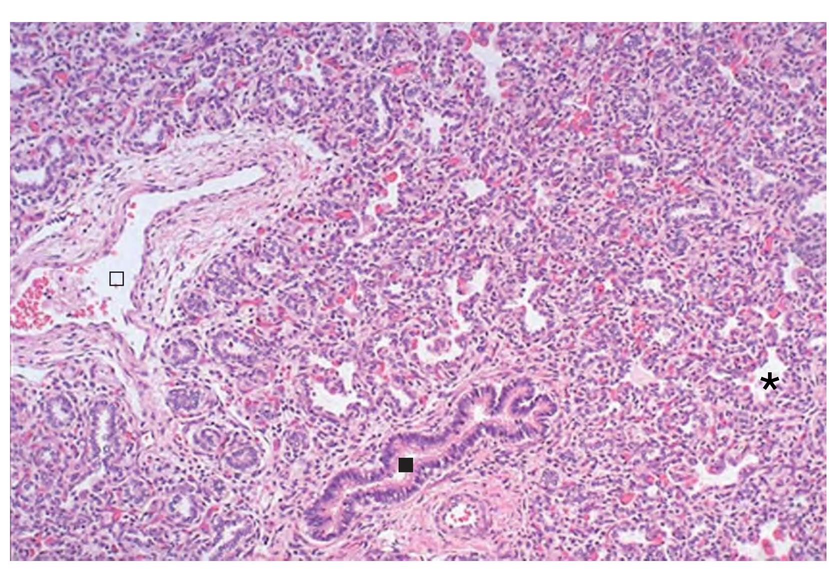


FIGURA 5-6 Pulmón fetal normal, vista microscópica

El pulmón fetal normal tiene un aspecto mucho más celular que el pulmón adulto. Los alvéolos no se hallan completamente desarrollados y el intersticio es más prominente. En esta vista de la fase canalicular del final del segundo trimestre, los bronquiolos (*) están formando saculaciones que se transformarán en alvéolos. Hay bronquios (■) y ramas de las arterias pulmonares (□) en desarrollo. En la primera parte del segundo trimestre, el pulmón fetal se halla en la fase glandular (fase tubular) del desarrollo. Tan sólo hay bronquiolos primitivos redondeados y aún no se ha formado ningún alvéolo. En el tercer trimestre, la fase sacular se caracteriza por el desarrollo progresivo de los alvéolos.

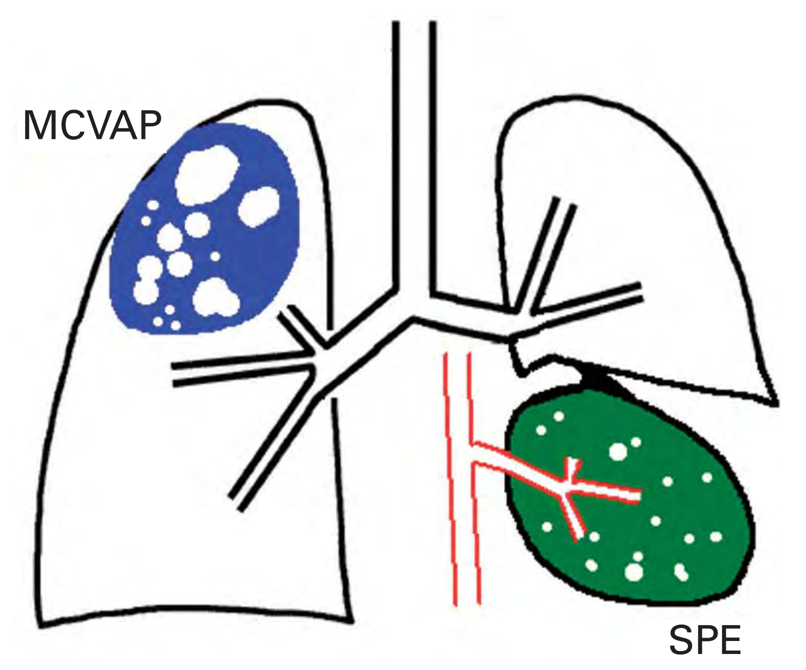


FIGURA 5-7 Anomalías congénitas, diagrama

En este diagrama se ilustra el aspecto del secuestro pulmonar extralobular (SPE) y de la malformación congénita de las vías aéreas pulmonares (MCVAP). En la MCVAP, anomalía infrecuente que afecta a aproximadamente 1 de cada 5.000 nacidos vivos, hay una masa con componentes quísticos y sólidos, situada por completo dentro del parénquima pulmonar. En cambio, el SPE, que se caracteriza por la ausencia de conexión bronquial, da lugar a una masa separada, constituida por tejido pulmonar que obtiene su aporte sanguíneo de la aorta y no del árbol arterial pulmonar. Aunque algunos secuestros intralobulares son congénitos, se piensa que muchos se asocian a episodios neumónicos de repetición.

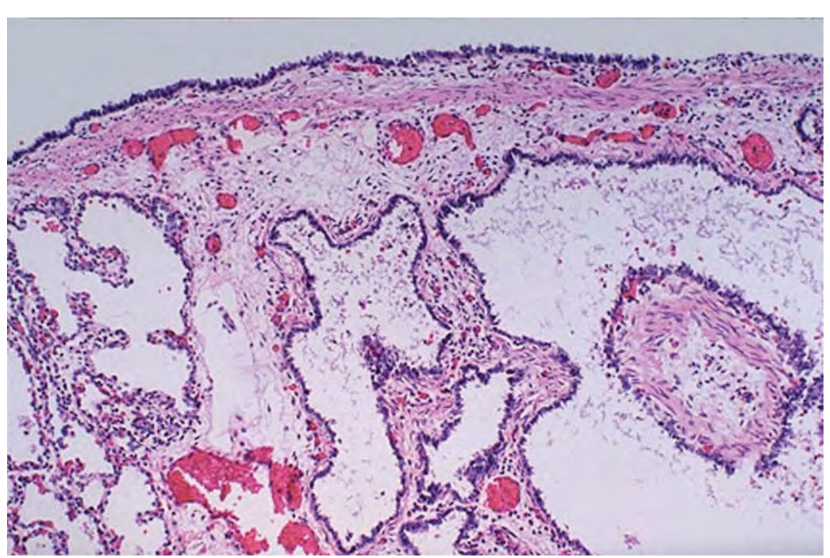


FIGURA 5-8 Malformación congénita de las vías aéreas pulmonares, vista microscópica

En este pulmón fetal se observan espacios quísticos irregulares, revestidos por epitelio bronquial, que forman parte de una lesión pulmonar conocida como MCVAP. Aunque la lesión es benigna desde el punto de vista microscópico (muy similar al hamartoma), puede aumentar de tamaño y actuar como una lesión ocupante de espacio, produciendo hipoplasia del parénquima funcional pulmonar y dificultades respiratorias desde el nacimiento. Desde el punto de vista macroscópico, la MCVAP puede presentar un aspecto de grandes quistes (tipo I), pequeños quistes (tipo II) o masa sólida (tipo III).

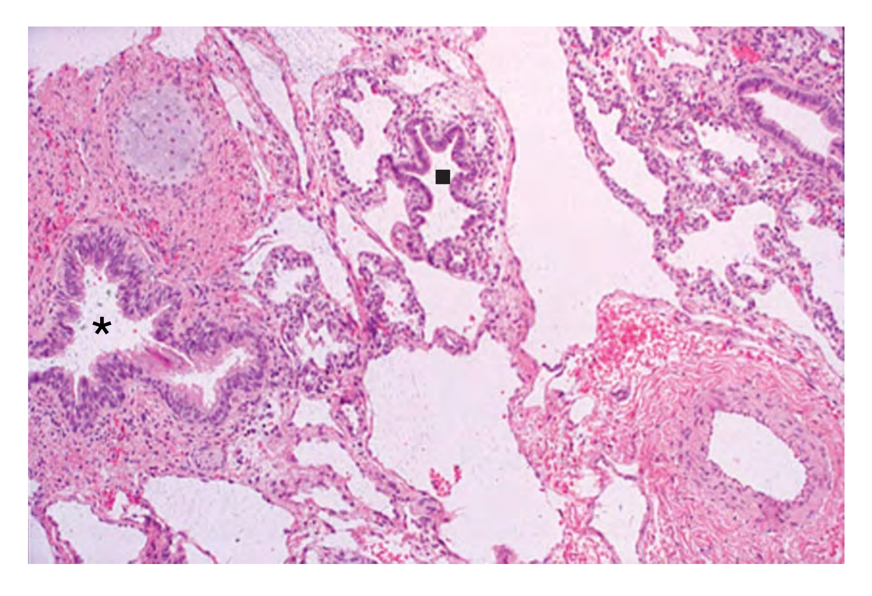


FIGURA 5-9 Secuestro extralobular, vista microscópica

En esta masa separada del resto del pulmón se observan bronquios irregulares (*), así como espacios aéreos distales dilatados, algunos de los cuales se hallan revestidos por epitelio bronquial (■). El aporte vascular es sistémico, no a partir de la arteria pulmonar, y por lo tanto esta parte del pulmón no funciona en la oxigenación normal. Cuando el segmento secuestrado está rodeado de pulmón normal se denomina *secuestro intralobular*. En cualquier caso, el pulmón secuestrado actúa como una masa y puede infectarse.

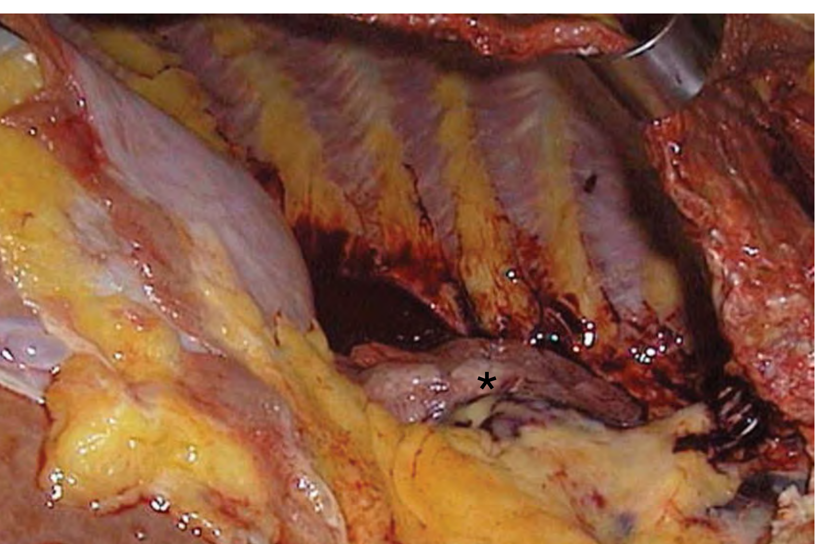


FIGURA 5-10 Atelectasia, vista macroscópica

En esta autopsia se observa un pulmón derecho colapsado (*). El paciente había sufrido un traumatismo torácico que hizo que la sangre irrumpiese en la cavidad pleural (hemotórax). La atelectasia de compresión también puede producirse al ser ocupada la cavidad pleural virtual por aire (neumotórax), trasudado (hidrotórax), linfa (quilotórax) o exudado purulento (empiema). El pulmón colapsado no se ventila, con lo que se altera el cociente ventilación/perfusión (V/Q) y se crea una situación de exclusión pulmonar similar a la de un cortocircuito cardíaco derecha-izquierda, con parámetros de gases sanguíneos parecidos a los de la sangre venosa mixta al entrar en el corazón derecho.



FIGURA 5-11 Atelectasia, radiografía

Esta radiografía de tórax pone de manifiesto atenuación disminuida en la parte derecha (neumotórax derecho). Obsérvese la expansión de la cavidad torácica derecha, con desplazamiento del corazón hacia la izquierda. Las causas de neumotórax incluyen lesiones torácicas penetrantes, inflamación con rotura de un bronquio a la pleura, rotura de una bulla enfisematosa y barotraumatismo por ventilación mecánica con presión positiva. El escape de aire al espacio pleural elimina la presión negativa de la cavidad torácica y colapsa el pulmón. El ejemplo que se muestra aquí es un neumotórax «a tensión», que desvía el mediastino porque el escape de aire ejerce un efecto de válvula que provoca una acumulación progresiva de aire en la cavidad torácica derecha. Para facilitar la reexpansión del pulmón, puede insertarse un tubo en la pared torácica. Por el contrario, en la atelectasia de resorción, que tiene lugar al obstruirse la vía aérea y reabsorberse el aire del parénquima pulmonar, se produce colapso pulmonar y desviación del mediastino hacia el pulmón afectado.

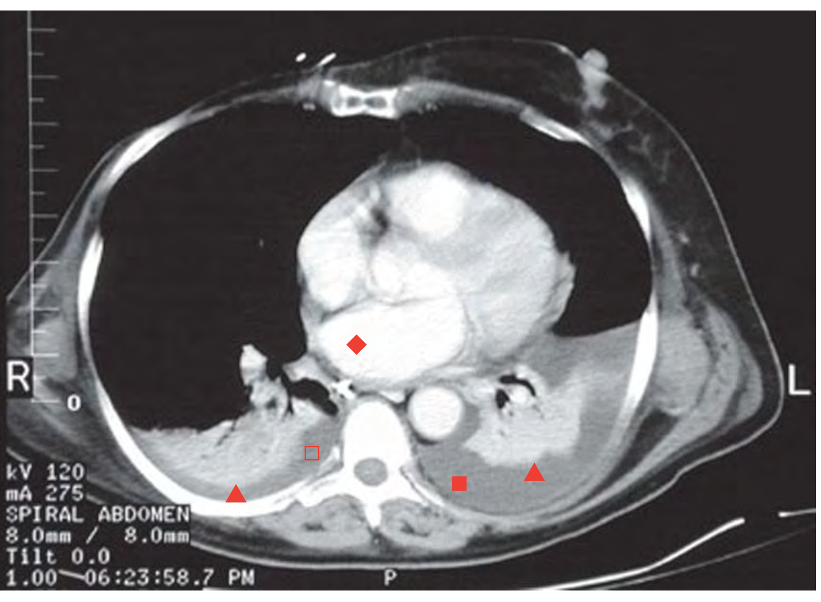
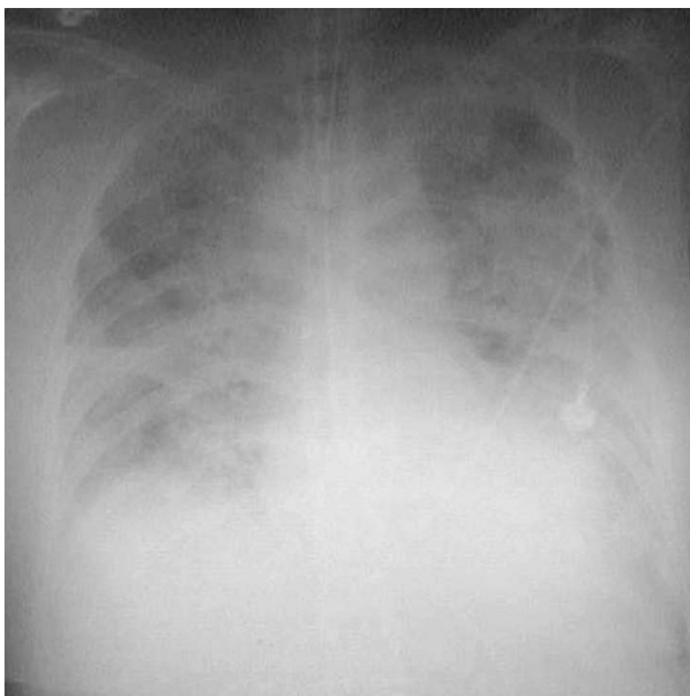


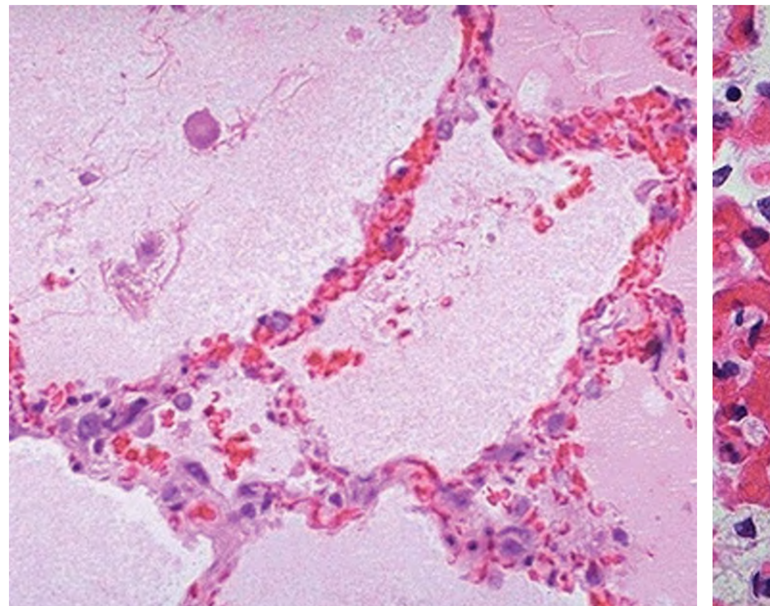
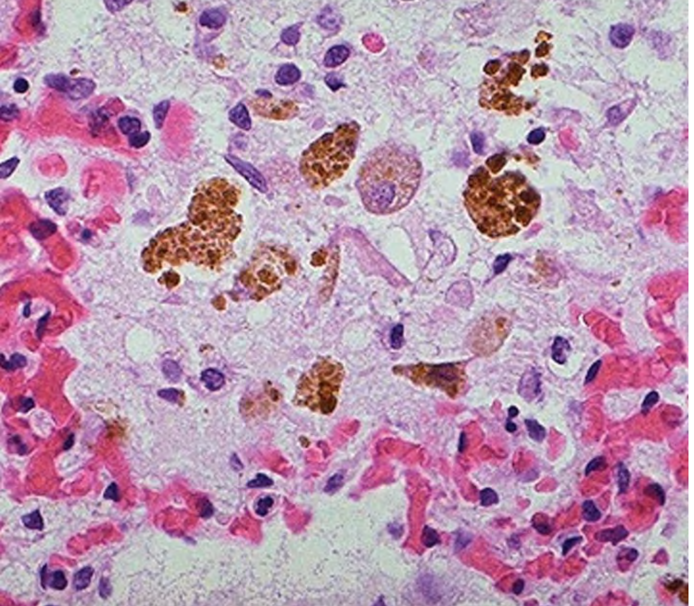
FIGURA 5-12 Atelectasia, tomografía computarizada

Esta TC pone de manifiesto un gran derrame pleural derecho (■) y un derrame pleural izquierdo más pequeño (□). Los derrames pleurales que aquí se muestran están producidos por una insuficiencia cardíaca derecha, a su vez consecuencia de una estenosis mitral reumática con congestión pulmonar crónica e hipertensión pulmonar. Obsérvese el aumento de tamaño de la aurícula derecha (◆). Nótese también que este gran derrame ha producido atelectasia bilateral de los lóbulos inferiores, caracterizada por una pequeña semiluna densa de tejido pulmonar en la zona de derrame a ambos lados (▲).

FIGURAS 5-13 y 5-14 Edema pulmonar, radiografía

La congestión pasiva acentúa la trama intersticial pulmonar y el líquido de edema se escapa a los alvéolos, creando infiltrados. La radiografía posteroanterior de tórax de la izquierda pone de manifiesto congestión pulmonar y edema en todos los campos pulmonares. Las venas pulmonares están distendidas en la vecindad del hilio. El margen del corazón izquierdo es prominente debido al aumento de tamaño de la aurícula izquierda. Este paciente tenía estenosis mitral. La radiografía posteroanterior de tórax de la derecha pone de manifiesto congestión y edema en todos los campos pulmonares, por insuficiencia cardíaca congestiva grave asociada a miocardiopatía. El edema oscurece la silueta cardíaca.

FIGURAS 5-15 y 5-16 Edema pulmonar, vista microscópica

Los alvéolos a la izquierda están ocupados por un material rosado y algo flocular que es característico del edema pulmonar. Obsérvese también que los capilares de las paredes alveolares se encuentran congestivos, repletos de abundantes hematíes. La congestión pulmonar con edema es frecuente en los pacientes con insuficiencia cardíaca y en áreas de inflamación pulmonar. A la derecha se aprecia congestión pulmonar más pronunciada, con dilatación de los capilares, escape de la sangre hacia los espacios alveolares y aparición de macrófagos («células de insuficiencia cardíaca») cuyos citoplasmas están cargados de gránulos marrones de hemosiderina procedente de la destrucción de los hematíes.



FIGURA 5-17 Daño alveolar difuso, vista macroscópica

Al corte, este pulmón prácticamente no contiene aire, es difusamente firme y elástico y tiene un aspecto brillante. Desde el punto de vista clínico, se trata del síndrome del distrés respiratorio del adulto. El daño alveolar difuso (DAD) es una forma de enfermedad pulmonar restrictiva aguda producida por lesiones de los endotelios capilares asociadas a múltiples causas, incluyendo infecciones pulmonares, sepsis, inhalación de gases tóxicos, anemias hemolíticas microangiopáticas, traumatismos, toxicidad por oxígeno, aspiración, embolismo graso o sobredosis de opiáceos. El DAD produce hipoxemia grave. La capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (DLCO) se encuentra reducida. Las enfermedades que afectan a las paredes alveolares (DAD o enfisema) o al lecho capilar pulmonar (tromboembolismo o vasculitis) disminuyen la DLCO.

FIGURA 5-18 Daño alveolar difuso, tomografía computarizada

Esta TC torácica en modo de «ventana pulmonar» pone de manifiesto extensas opacidades bilaterales en vidrio esmerilado del parénquima pulmonar, que son compatibles con DAD. La fase aguda del DAD puede desarrollarse al cabo de horas de la lesión capilar, con aumento de la permeabilidad vascular y escape de líquido intersticial a los alvéolos, dando lugar a infiltrados difusos en vidrio esmerilado. Tras ello, las proteínas plasmáticas exudadas pueden formar membranas hialinas. La lesión de los neumocitos de tipo II disminuye la producción de surfactante y reduce la distensibilidad pulmonar. La liberación de interleucina-1 (IL-1), IL-8 y factor de necrosis tumoral (TNF) promueve la quimiotaxis y activación de los neutrófilos, lo que potencia aún más la lesión del parénquima.

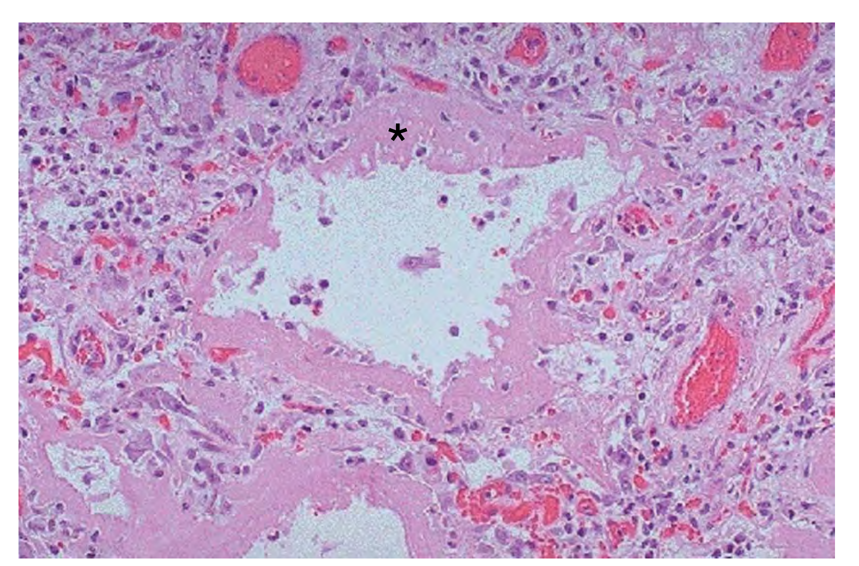


FIGURA 5-19 Daño alveolar difuso, vista microscópica

El DAD es, simplemente, la vía final común de una gran variedad de lesiones pulmonares graves. Tal como se muestra aquí, en las fases iniciales del DAD hay membranas hialinas (*) que revisten los alvéolos. A continuación, durante la primera semana tras la lesión pulmonar, se resuelven las membranas hialinas y proliferan los macrófagos. Si el paciente sobrevive más de una semana, la inflamación intersticial y la fibrosis se hacen cada vez más prominentes, disminuye la distensibilidad pulmonar y se altera el cociente V/Q. Se necesita una tensión de oxígeno elevada para tratar la hipoxia producida por el DAD, pero la toxicidad del oxígeno administrado exacerba el DAD.

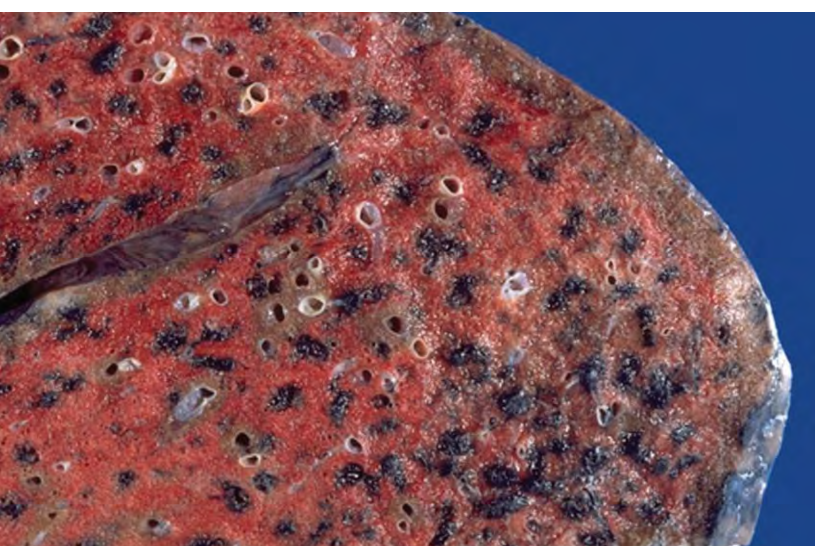


FIGURA 5-20 Enfisema pulmonar, vista macroscópica

Hay dos tipos principales de enfisema: centrolobulillar (centroacinar) y panlobulillar (panacinar). El primero afecta primariamente a los lóbulos superiores, en tanto que el segundo afecta a todos los campos pulmonares, en particular a las bases. Aquí se observa pérdida lobulillar central de tejido pulmonar, con intensa pigmentación antracótica de color negro.
A diferencia del riesgo de cáncer de pulmón, que disminuye cuando se deja de fumar, la pérdida de tejido pulmonar en el enfisema es permanente. El enfisema centrolobulillar se caracteriza por la pérdida de los bronquiolos respiratorios en la porción proximal del acino, sin que se afecten los alvéolos distales. Este patrón de enfisema es más típico en los fumadores.



FIGURA 5-21 Enfisema pulmonar, radiografía

Esta radiografía posteroanterior de tórax pone de manifiesto una acentuación de la trama intersticial, con arquitectura irregular, aumento del volumen pulmonar total y aplanamiento bilateral de las hojas diafragmáticas, compatibles con enfisema centrolobulillar. El aplanamiento del diafragma reduce la eficiencia de la contracción muscular y la excursión pulmonar, lo que hace más laboriosa la respiración. A medida que aumenta la gravedad del enfisema, las personas afectadas comienzan a usar los músculos accesorios de la respiración, como los intercostales y el esternocleidomastoideo. Las personas afectadas también pueden presentar respiración «en boca de pez» *(pursed lip breathing)* para aumentar la presión de las vías aéreas centrales e impedir el colapso de las vías aéreas distales por aumento de la distensibilidad pulmonar. La mayor parte del incremento de la capacidad pulmonar total que acompaña al enfisema es consecuencia del aumento del volumen residual.

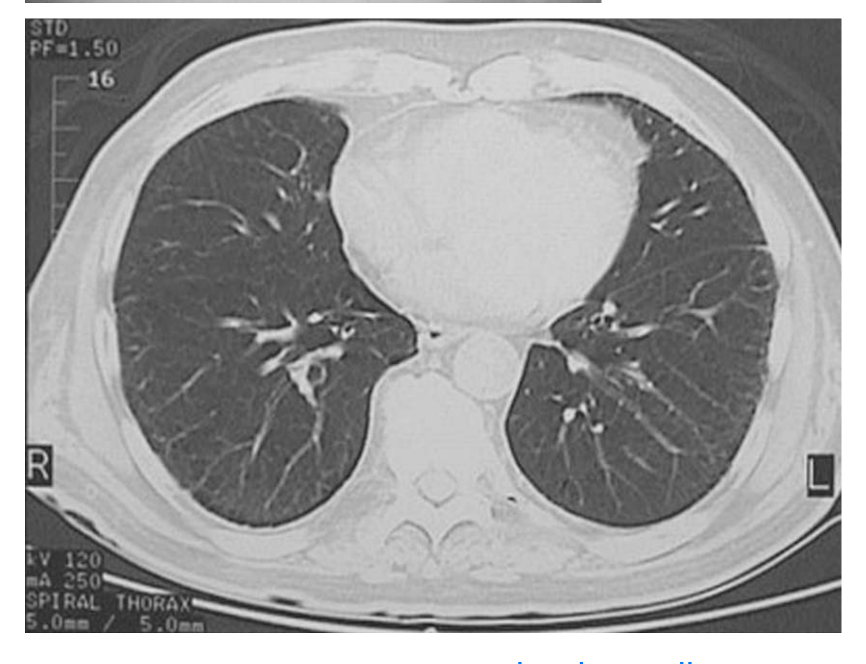
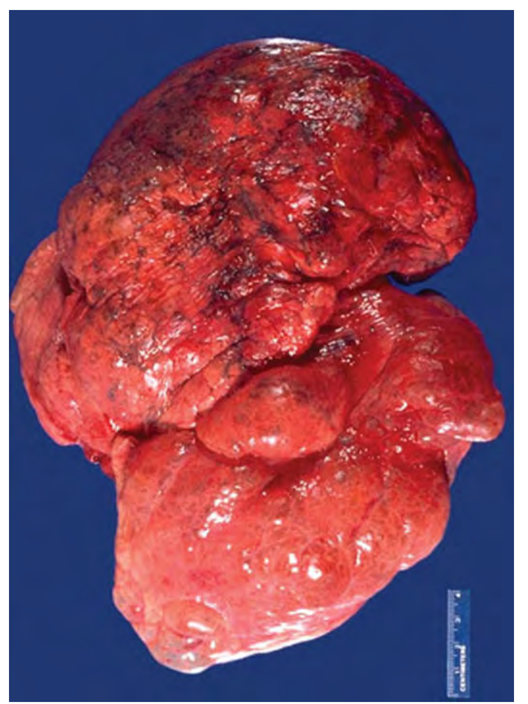
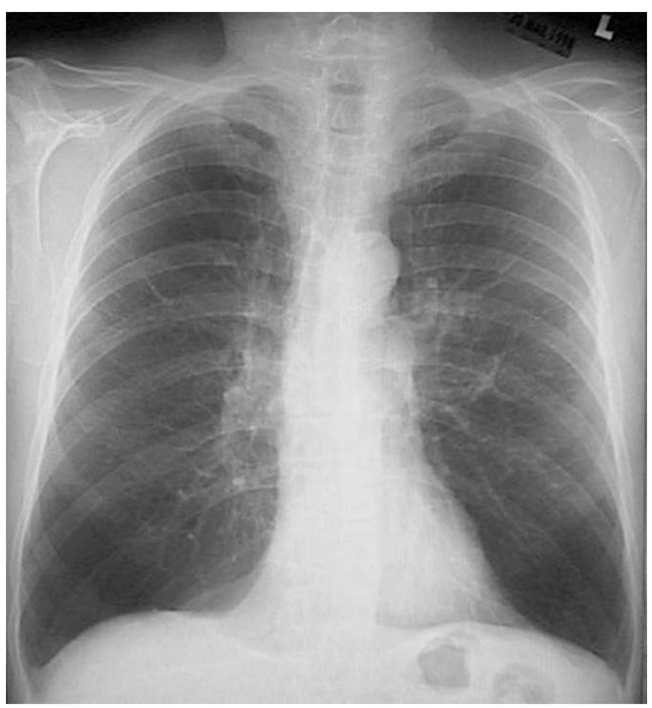
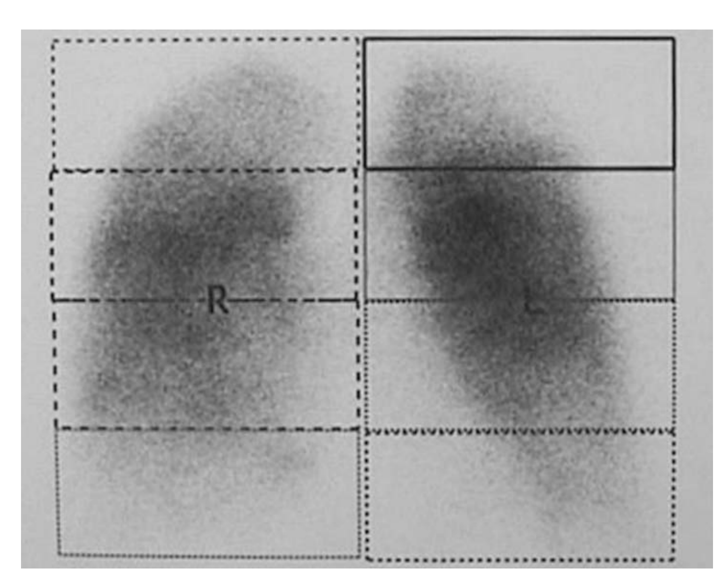


FIGURA 5-22 Hipertensión pulmonar, tomografía computarizada del tórax

Esta TC torácica en modo de ventana pulmonar pone de manifiesto un aumento de la trama vascular pulmonar por hipertensión pulmonar. Hay radiotransparencias parenquimatosas consistentes con un patrón de enfisema centrolobulillar. El diámetro anteroposterior del tórax se halla aumentado como consecuencia del aumento del volumen pulmonar total, del que es responsable principal el aumento del volumen residual.





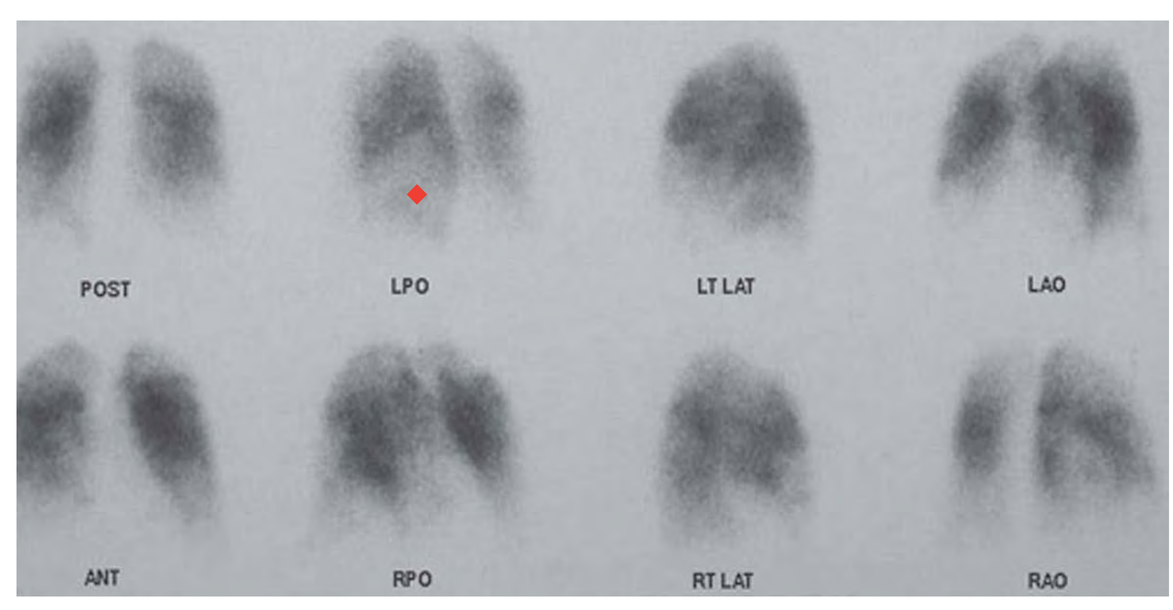


▲ **FIGURAS 5-23 y 5-24 Enfisema pulmonar panacinar, vista macroscópica y radiografía**

El enfisema panacinar se produce por la pérdida de todas las partes del acino, desde el bronquiolo respiratorio hasta los alvéolos. Este patrón es típico de la deficiencia de α_1-antitripsina (AAT). Obsérvese, en la imagen de la izquierda, que las bullas son más prominentes en el lóbulo inferior. En la imagen de la derecha se muestra el aspecto típico de la radiografía de tórax del enfisema panlobulillar, con aumento del volumen pulmonar y aplanamiento del diafragma.

◄ **FIGURA 5-25 Enfisema pulmonar, gammagrafía de ventilación**

Hay áreas de ventilación anormal y áreas pálidas en que la emisión de radionúclido se halla disminuida, sobre todo en las bases pulmonares. Estos hallazgos son compatibles con enfisema panlobulillar.



◄ **FIGURA 5-26 Enfisema pulmonar, gammagrafía de perfusión**

Hay áreas de perfusión disminuida (◆) por reducción de los alvéolos pulmonares y pérdida de los lechos capilares, especialmente en las bases pulmonares. Estos hallazgos son compatibles con enfisema bulloso panacinar.

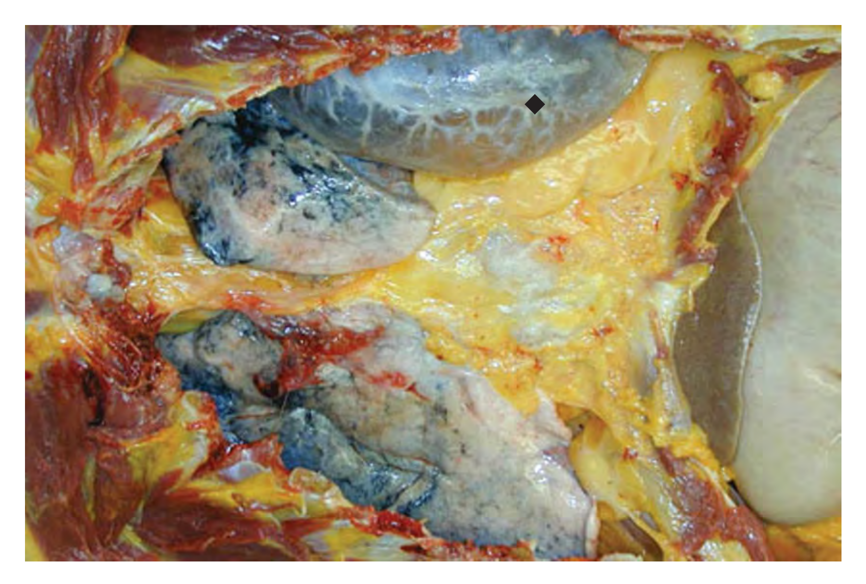


FIGURA 5-27 Enfisema pulmonar, vista macroscópica

En esta autopsia se ha abierto la cavidad torácica por la cara anterior para exponer una gran bulla (◆) del pulmón izquierdo en un paciente que murió de enfisema pulmonar. Las bullas son grandes espacios aéreos dilatados que sobresalen bajo la pleura. Las bullas de gran tamaño pueden actuar como lesiones ocupantes de espacio que reducen aún más la función pulmonar. El enfisema se caracteriza por la pérdida de parénquima pulmonar por destrucción de los alvéolos, de manera que se produce la dilatación permanente de los restantes espacios aéreos. A medida que progresa el enfisema, hay pérdida de la capacidad de difusión (DLCO disminuida), hipoxemia e hipercapnia con acidosis respiratoria.

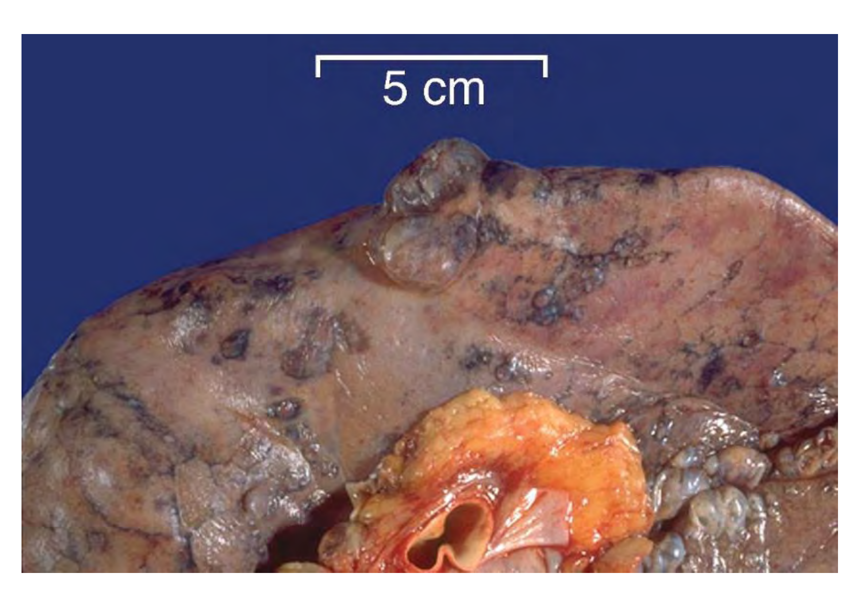


FIGURA 5-28 Enfisema paraseptal, vista macroscópica

Una forma más localizada de enfisema es la conocida como *enfisema paraseptal* o *enfisema acinar distal*, que puede producirse tras la cicatrización focal del parénquima pulmonar periférico. El enfisema paraseptal no se relaciona con el tabaco. Puesto que este proceso es focal, no hay afectación importante de la función pulmonar, pero la localización periférica de las bullas, cuyo tamaño es de hasta 2 cm, puede hacer que se rompan al espacio pleural y causen un neumotórax espontáneo. Esto ocurre con más frecuencia en adultos jóvenes, con disnea brusca. Aquí se muestran dos bullas pequeñas, localizadas inmediatamente por debajo de la superficie pleural.

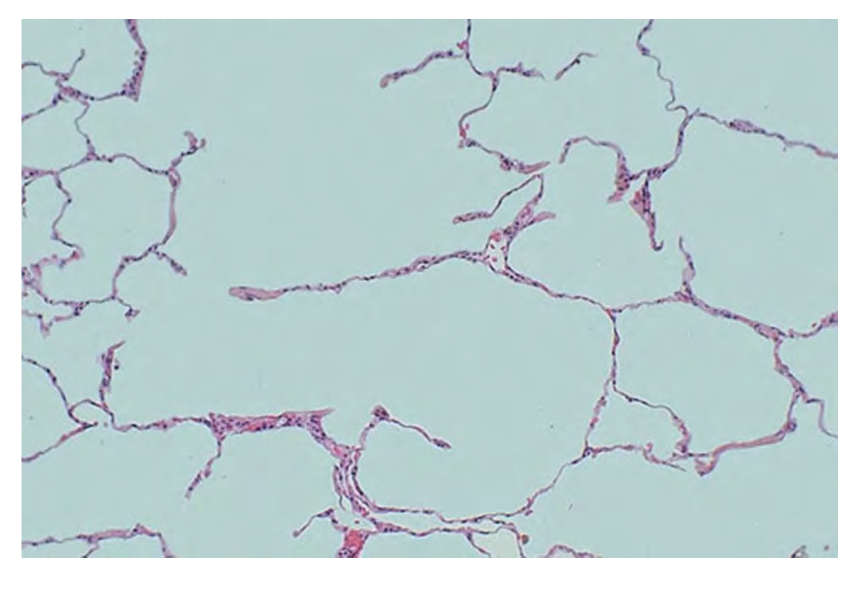


FIGURA 5-29 Enfisema pulmonar, vista microscópica

Hay pérdida de los conductos alveolares y alvéolos en el enfisema, en tanto que los espacios aéreos restantes se dilatan. Hay menos superficie para el intercambio gaseoso. El enfisema produce pérdida del parénquima pulmonar, pérdida de la retracción elástica, distensibilidad pulmonar aumentada y mayor volumen pulmonar residual con incremento de la capacidad pulmonar total, principalmente por aumento de la capacidad residual. A medida que disminuye la excursión diafragmática, aumenta el uso de los músculos accesorios de la respiración. A la larga, disminuye la PaO_2 y aumenta la $PaCO_2$.

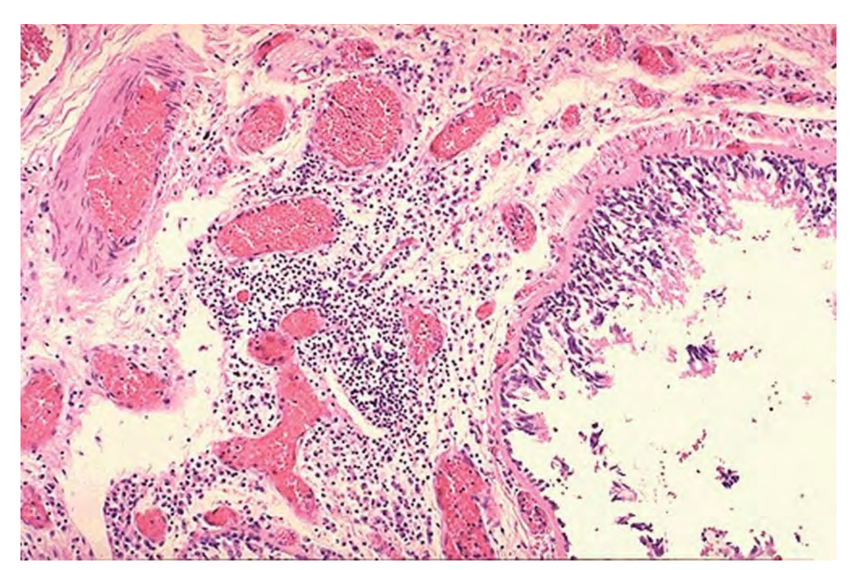


FIGURA 5-30 Bronquitis crónica, vista microscópica

Este bronquio tiene un número aumentado de células inflamatorias crónicas en la región submucosa. La bronquitis crónica no presenta hallazgos patológicos característicos, pero desde el punto de vista clínico se define como una tos productiva persistente durante al menos 3 meses consecutivos en al menos 2 años consecutivos. La mayoría de los pacientes son fumadores, pero la inhalación de contaminantes como el dióxido de azufre puede exacerbar la bronquitis crónica. A menudo también hay destrucción del parénquima y rasgos de enfisema, y los dos procesos se solapan clínicamente. Son corrientes las infecciones secundarias, que empeoran la función pulmonar. A menudo hay solapamiento entre el enfisema pulmonar y la bronquitis crónica, y los pacientes presentan elementos de ambos.

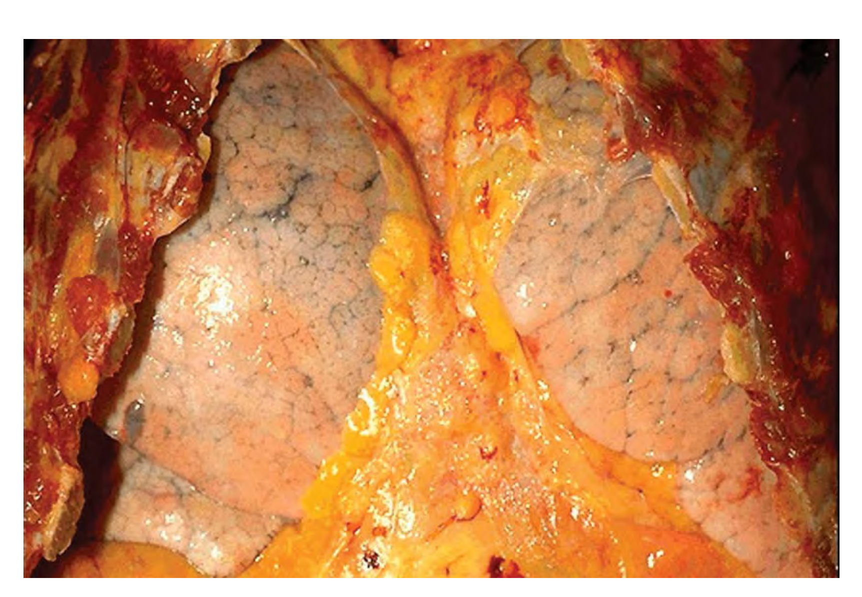


FIGURA 5-31 Asma bronquial, vista macroscópica

Estos pulmones presentan un aspecto esencialmente normal, pero son los pulmones hiperinsuflados de un paciente que murió en estado asmático. Hay dos formas principales de asma, que pueden solaparse. En el *asma atópica (extrínseca)* hay una asociación característica a atopia (alergias) que es mediada por hipersensibilidad de tipo 1 y los ataques asmáticos se precipitan por contacto con alérgenos inhalados. Esta forma se da con más frecuencia en la infancia. En el *asma no atópica (intrínseca),* los ataques asmáticos se precipitan por infecciones respiratorias, exposición al frío, ejercicio, estrés, inhalación de irritantes y consumo de fármacos como la aspirina. Los adultos se ven afectados con más frecuencia.



FIGURA 5-32 Asma bronquial, vista macroscópica

Este cilindro del árbol bronquial está formado por espesas secreciones de moco y fue expulsado con la tos por un paciente en un ataque asmático agudo. La producción de moco por las glándulas hipertrofiadas de la submucosa bronquial, junto con la broncoconstricción y la deshidratación, contribuyen a la formación de tapones mucosos que pueden bloquear las vías aéreas en los pacientes asmáticos. El resultado es un repentino ataque de asma con disnea grave, sibilancias e hipoxemia. El ataque grave conocido como estado asmático es potencialmente mortal.

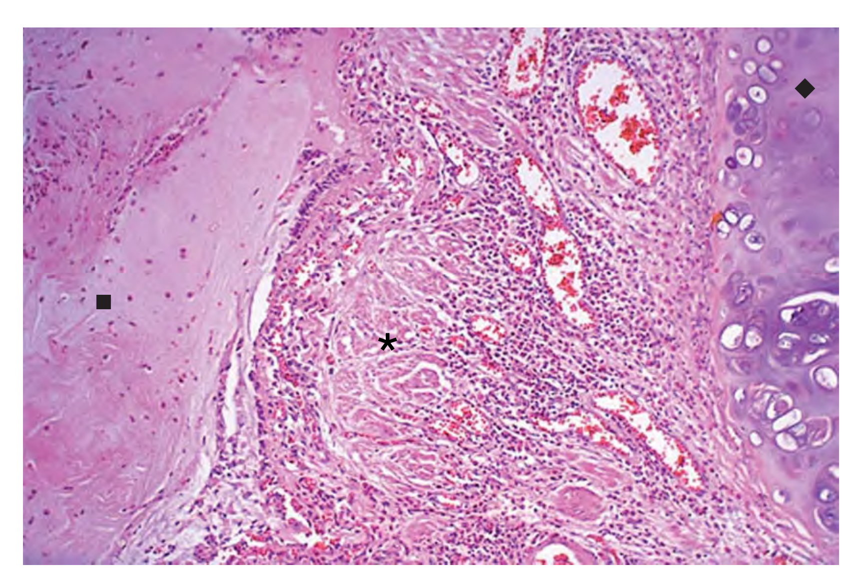


FIGURA 5-33 Asma bronquial, vista microscópica

Entre el cartílago bronquial (◆) de la derecha y la luz bronquial (■) llena de moco de la izquierda se encuentra una submucosa ensanchada por hipertrofia del músculo liso (*), edema e infiltración inflamatoria con abundantes eosinófilos. Éstos son los cambios del asma bronquial y, más específicamente, del asma atópica por hipersensibilidad de tipo I a los alérgenos. La sensibilización a los alérgenos inhalados induce la respuesta inmune del subtipo 2 de las células T cooperadoras (TH2), con liberación de IL-4 e IL-5 que estimulan la producción de inmunoglobulina E (IgE) por las células B y la infiltración y activación de los eosinófilos. El recuento de eosinófilos en la sangre periférica o el esputo puede aumentar durante el ataque asmático.

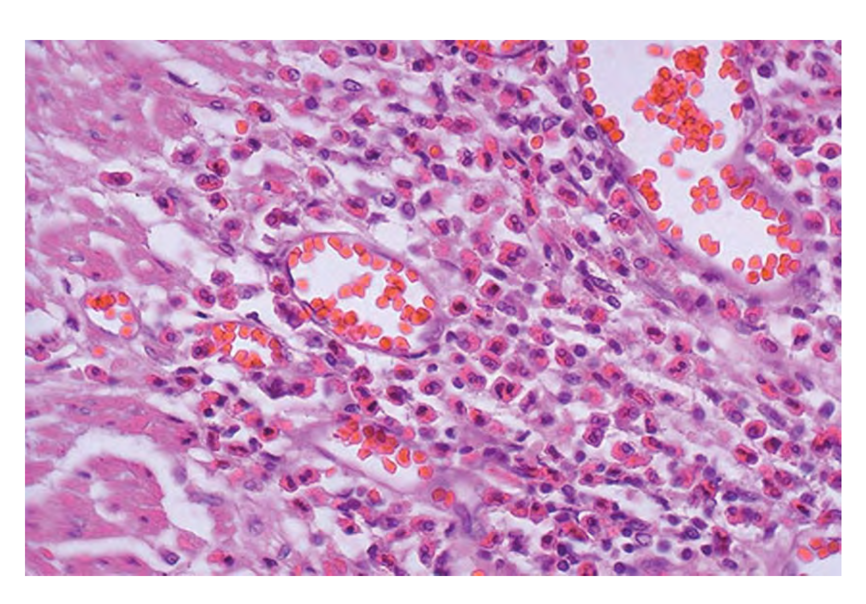


FIGURA 5-34 Asma bronquial, vista microscópica

En este caso de asma bronquial, visto a gran aumento, puede apreciarse la presencia de numerosos eosinófilos, que destacan por sus gránulos citoplasmáticos rojo-brillante. Las dos formas clínicas principales de asma (atópica y no atópica) pueden solaparse en cuanto a sintomatología y hallazgos patológicos. En la fase precoz del ataque agudo de asma atópica tiene lugar la reacción entre los alérgenos y la IgE unida a las células cebadas. Estas últimas se desgranulan y liberan aminas biógenas y citocinas, provocando en pocos minutos una respuesta inmediata caracterizada por broncoconstricción, edema y producción de moco. Al cabo de horas se desarrolla una fase tardía, con infiltración leucocitaria, edema continuado y producción de moco.

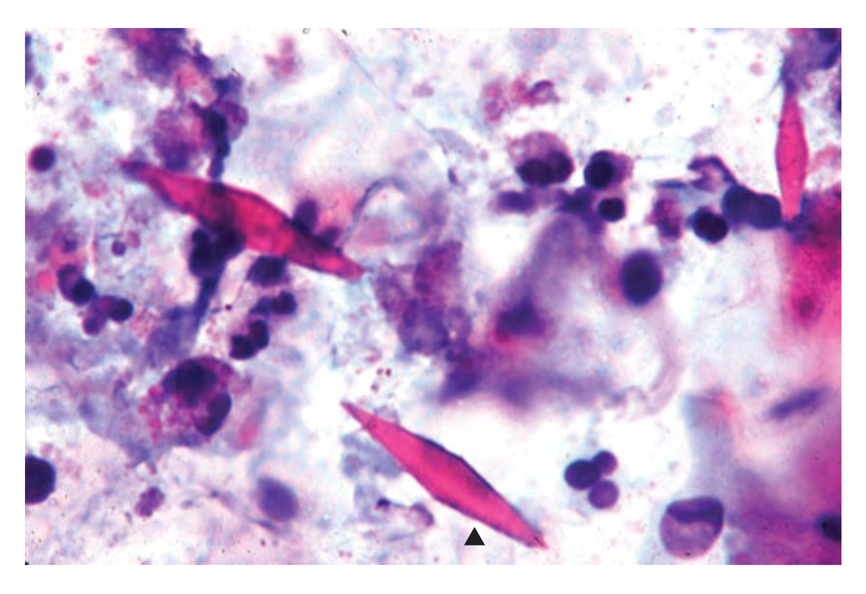


FIGURA 5-35 Asma bronquial, vista microscópica

El análisis del esputo de un paciente con un episodio asmático agudo puede poner de manifiesto numerosos eosinófilos, así como cristales de Charcot-Leiden (▲) derivados de la degradación de los gránulos de los eosinófilos. Los fármacos usados para el tratamiento urgente del asma incluyen los agonistas β-adrenérgicos de actuación inmediata, como la adrenalina y el isoproterenol. La teofilina, que es una metilxantina, induce broncodilatación mediante el aumento del adenosina-monofosfato cíclico (AMPc). Los anticolinérgicos, como el sulfato de atropina, también producen broncodilatación. El control a largo plazo del asma incluye el uso de glucocorticoides, inhibidores de los leucotrienos como el zileuton, antagonistas de los receptores como el montelukast, y agentes estabilizadores de las células cebadas como el cromoglicato sódico.



FIGURA 5-36 Bronquiectasias, vista macroscópica

Esta área focal de bronquios dilatados es característica de una forma poco común de enfermedad pulmonar obstructiva conocida como *bronquiectasia*. La bronquiectasia suele ser un fenómeno localizado asociado a procesos tales como las neoplasias pulmonares y la aspiración de cuerpos extraños, que bloquean y obstruyen un segmento de la vía aérea, con distensión y destrucción inflamatoria del segmento distal de la vía aérea. Las bronquiectasias generalizadas son más típicas de los pacientes con fibrosis quística, que sufren infecciones recurrentes y obstrucción de las vías aéreas por tapones de moco en todos los campos pulmonares. Una causa rara de bronquiectasias es la discinesia ciliar primaria, presente en el síndrome de Kartagener, con pérdida de la actividad ciliar.



FIGURA 5-37 Bronquiectasias, radiografía de tórax

Este broncograma pone de manifiesto bronquiectasias saculares que afectan al lóbulo inferior derecho. El medio de contraste rellena los bronquios dilatados y les proporciona un contorno sacular. Las bronquiectasias se producen cuando hay obstrucción o infección con inflamación y destrucción de los bronquios, dando lugar a una dilatación bronquial permanente. Una vez se ha instaurado esta dilatación bronquial, hay estasis en la vía aérea y el paciente tiene predisposición a infecciones recurrentes. La tos con producción copiosa de esputo purulento es una manifestación clínica frecuente. Hay riesgo de sepsis y diseminación de la infección a otras localizaciones. En casos de bronquiectasias graves diseminadas puede producirse *cor pulmonale*.

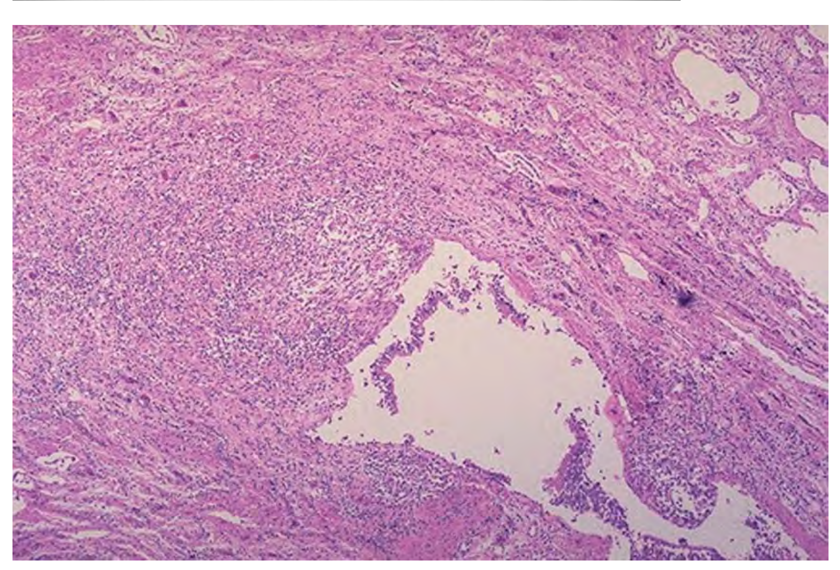


FIGURA 5-38 Bronquiectasias, vista microscópica

En la zona central inferior de esta microfotografía se observa un bronquio dilatado cuya pared se halla desdibujada por inflamación necrosante con destrucción del tejido. La bronquiectasia no es una enfermedad específica, sino la consecuencia de otro proceso que destruye la vía aérea.



FIGURA 5-39 Fibrosis pulmonar idiopática, radiografía

Hay acentuación de la trama intersticial en todos los campos pulmonares como consecuencia de una fibrosis pulmonar idiopática (neumonitis intersticial usual). Los pacientes afectados presentan pérdida continuada de los volúmenes pulmonares, de manera que en los estudios de función pulmonar se comprueba que la capacidad vital forzada (FVC) está reducida, pero que también lo está el volumen espiratorio en el primer segundo de la maniobra (FEV_1), de modo que la proporción FVC/FEV_1 permanece igual. De forma característica, estas reducciones son proporcionales en las enfermedades pulmonares restrictivas como la fibrosis pulmonar idiopática. Esta enfermedad probablemente está mediada por la respuesta inflamatoria a la lesión de la pared alveolar, pero el factor inicial se desconoce. Los pacientes pueden sobrevivir semanas o años, dependiendo de la gravedad del proceso, y a la larga se produce fibrosis terminal «en panal de abejas».

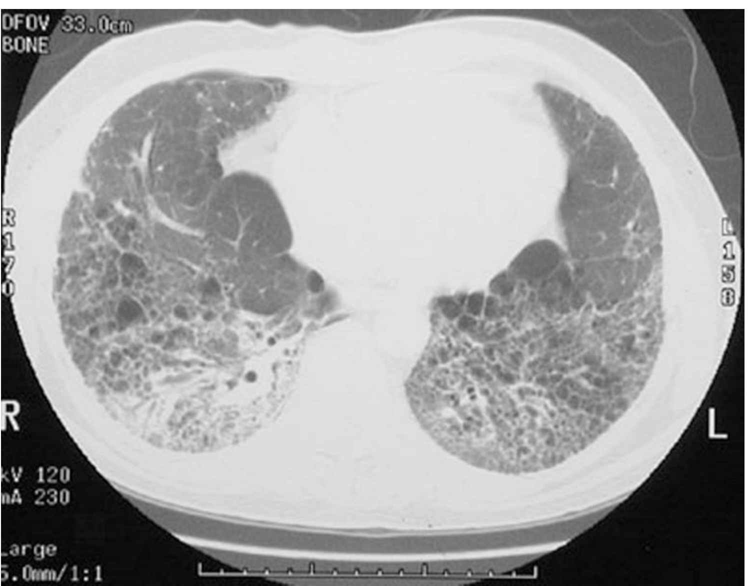


FIGURA 5-40 Fibrosis pulmonar idiopática, tomografía computarizada

En esta TC torácica en modo de ventana pulmonar se observa una trama intersticial muy prominente, particularmente en las bases pulmonares posteriores. También hay áreas radiotransparentes más pequeñas que representan cambios «en panal de abejas», rasgo característico de la neumonitis intersticial usual. Ésta es una enfermedad pulmonar restrictiva idiopática y progresiva que afecta a personas de mediana edad, en las que produce disnea progresiva, hipoxemia, cianosis, hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*. El término *neumonitis intersticial usual* es descriptivo y no constituye un diagnóstico etiológico.

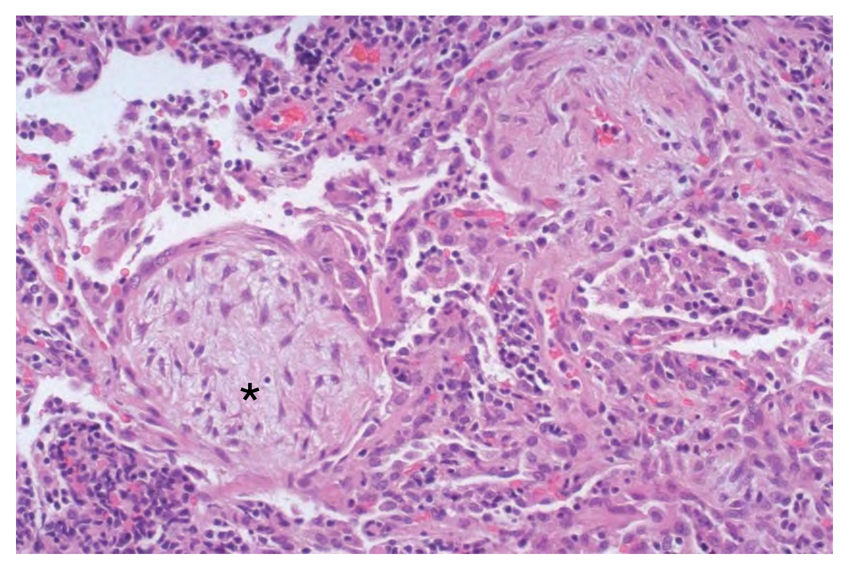


FIGURA 5-41 Neumonía organizada criptogénica, vista microscópica

La neumonía organizada criptogénica, también llamada *bronquiolitis obliterante con neumonía organizada* (BOOP), afecta a las vías aéreas distales formando tapones (*) de exudado organizado en respuesta a la inflamación o la infección. El efecto es similar al de una enfermedad pulmonar intersticial aguda. La mayoría de los pacientes mejoran al administrar corticoides y tratar procesos subyacentes tales como infecciones o rechazos de trasplantes.



FIGURA 5-42 Cambios «en panal de abejas» *(honeycomb)*, vista macroscópica

Independientemente de la etiología de las enfermedades pulmonares restrictivas, muchas producen a la larga extensa fibrosis intersticial pulmonar. En este paciente con daño alveolar difuso en fase de organización, el aspecto macroscópico es el de un pulmón en «panal de abejas», con dilatación irregular de los espacios aéreos residuales y densas bandas de tejido fibroso intersticial. La distensibilidad pulmonar se halla muy reducida, de modo que los pacientes que reciben ventilación mecánica requieren presión positiva al final de la espiración (PEEP), lo que les predispone a la rotura de las vías aéreas y al desarrollo de enfisema intersticial.

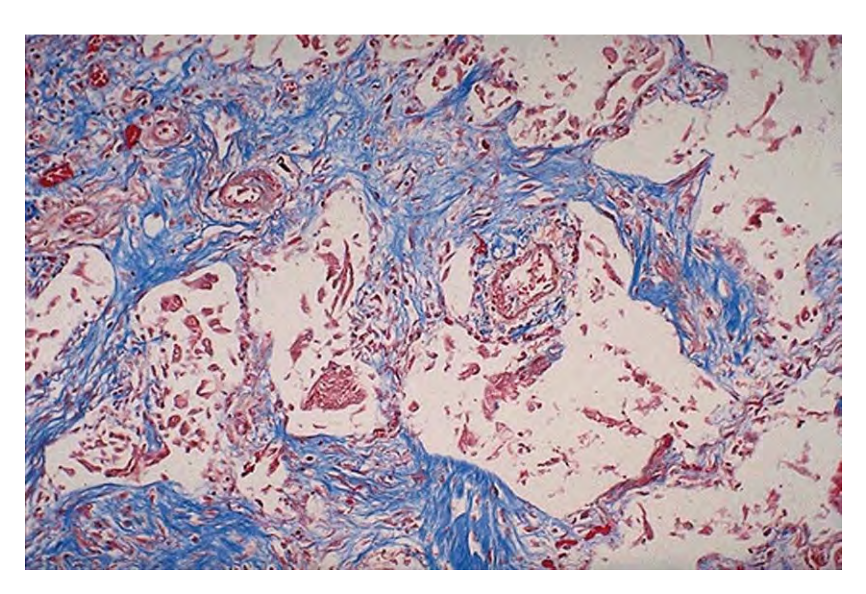


FIGURA 5-43 Fibrosis intersticial, vista microscópica

Esta tinción de tricrómico resalta en azul el tejido colágeno intersticial de la fibrosis pulmonar. La extensión de la fibrosis determina la gravedad de la enfermedad, que se caracteriza por el empeoramiento progresivo de la disnea.
La alveolitis que produce la proliferación de fibroblastos y el depósito de colágeno progresa con el tiempo. Los espacios aéreos restantes pueden dilatarse y revestirse de epitelio bronquiolar metaplásico. Si estos pacientes son intubados y sometidos a ventilación mecánica, como se hace en los casos graves de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, es improbable que puedan ser extubados. Así pues, es crucial establecer previamente las directrices para el cuidado de estos pacientes.

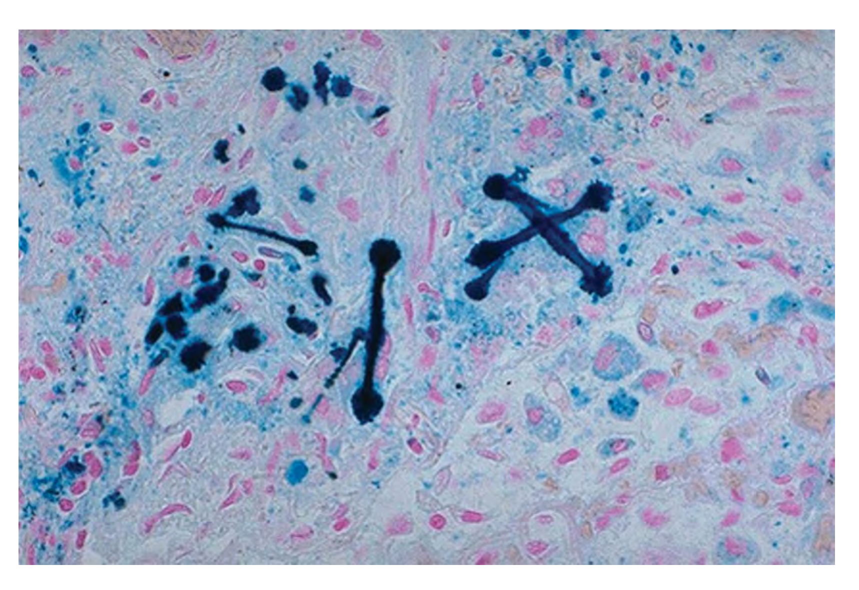


FIGURA 5-44 Cuerpos ferruginosos, vista microscópica

A veces se conoce la etiología de la enfermedad pulmonar intersticial. El agente causal de la asbestosis es un objeto largo y delgado conocido como *fibra de asbesto*. Algunas casas, locales comerciales y barcos aún contienen productos de construcción con asbesto (en particular, los materiales aislantes), de manera que debe tenerse cuidado en prevenir la inhalación del asbesto cuando se hacen renovaciones o reconstrucciones. *In vivo*, las fibras de asbesto inhaladas se recubren de hierro y calcio, por lo que a menudo reciben el nombre de *cuerpos ferruginosos*, que aquí aparecen teñidos para el hierro con azul de Prusia. La ingestión de estas fibras por los macrófagos pone en marcha una respuesta fibrogénica mediante la liberación de factores de crecimiento que estimulan el depósito continuado de colágeno por los fibroblastos.

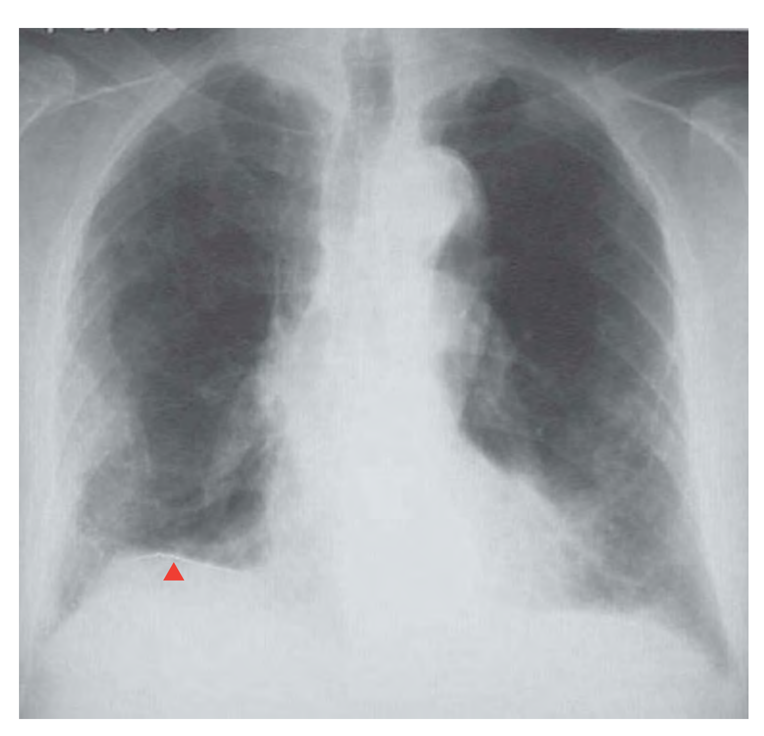


FIGURA 5-45 Neumoconiosis, radiografía

Esta radiografía posteroanterior de tórax pone de manifiesto fibrosis intersticial con infiltrados irregulares. Hay una placa pleural derecha (▲) con calcificación, así como una placa pleural izquierda. Este paciente había sufrido una exposición significativa al asbesto. El polvo inhalado es fagocitado por los macrófagos, que luego segregan citocinas activadoras de los fibroblastos, como el factor de crecimiento transformador β. Los fibroblastos activados producen fibrosis colágena, que se acentúa con el tiempo. La cantidad de polvo inhalado y la duración de la exposición determinan la gravedad de la enfermedad. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante años, hasta que la fibrosis masiva y progresiva reduce la capacidad vital y se inicia la disnea. La neumoconiosis más común es la silicosis, que presenta un patrón intersticial al que, con el tiempo, se añaden nódulos silicóticos de mayor tamaño, que pueden hacerse confluentes.

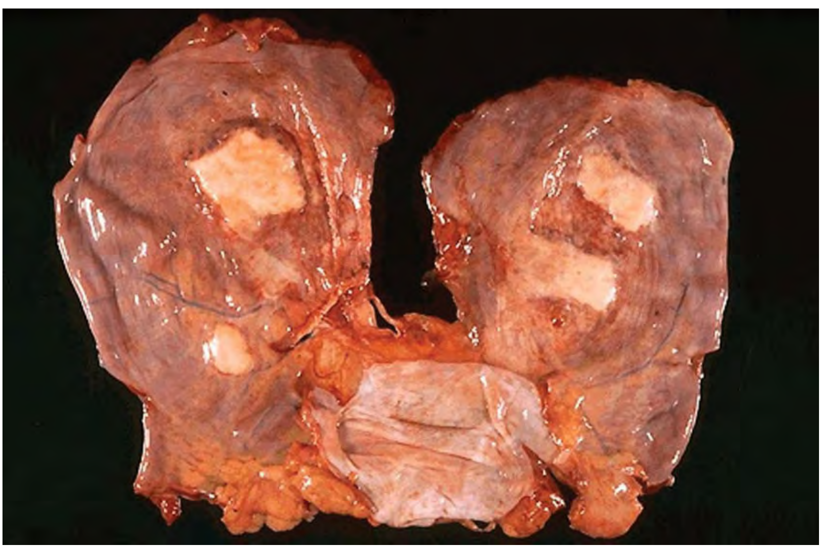


FIGURA 5-46 Placas pleurales fibrosas, vista macroscópica

Aquí se observan, en las caras pleurales de las hojas diafragmáticas, varias placas pleurales blanco-parduscas que son típicas de las neumoconiosis y, en particular, de la asbestosis. La inflamación crónica inducida por la inhalación de partículas de polvo produce fibrogénesis.

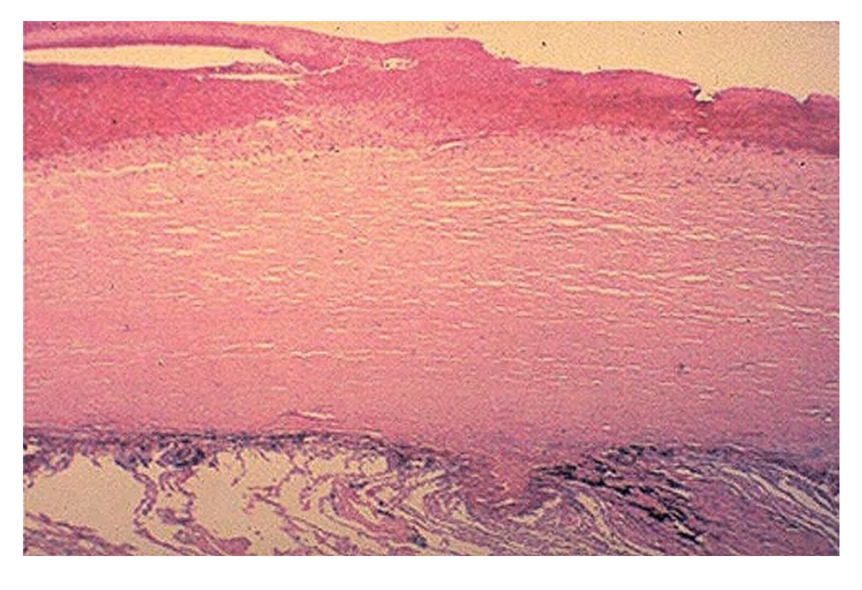


FIGURA 5-47 Placa pleural fibrosa, vista microscópica

Esta placa pleural fibrosa se compone de densas capas de colágeno que tienen un aspecto rosado con la tinción de hematoxilina-eosina (H+E) y son blancas desde el punto de vista macroscópico. La fibrosis pulmonar progresiva produce enfermedad pulmonar restrictiva. La reducción del lecho vascular pulmonar produce hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*, con insuficiencia cardíaca congestiva derecha que se manifiesta por edema postural periférico, congestión hepática y derrames de cavidades.

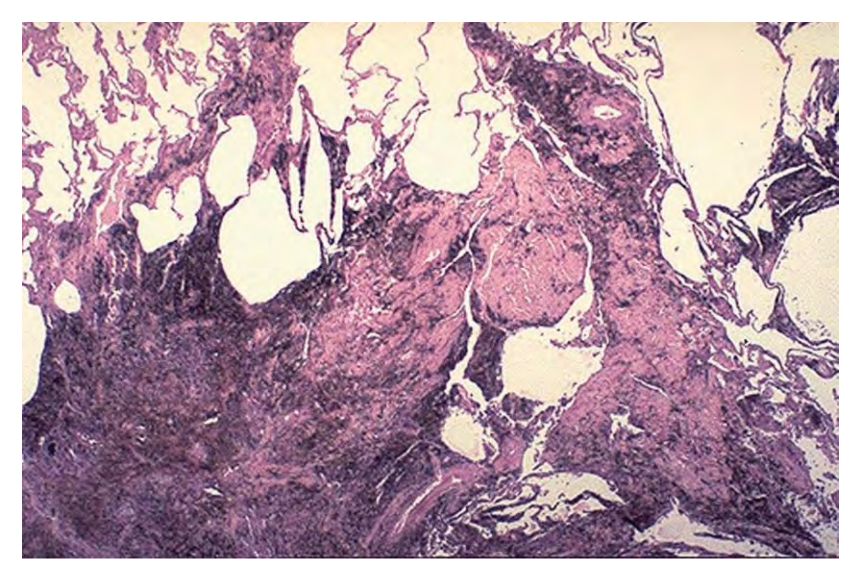


FIGURA 5-48 Neumoconiosis de los trabajadores del carbón, vista microscópica

El depósito de pigmento antracótico en el pulmón es bastante corriente, pero habitualmente no es fibrogénico porque no se ha inhalado una gran cantidad de polvo carbonoso a partir de la polución aérea ambiental. Los fumadores tienen más pigmento antracótico debido a los alquitranes presentes en el humo del tabaco, pero aun así no presentan patología significativa como consecuencia del material carbonoso. Con la inhalación masiva de partículas (como en la «enfermedad de los pulmones negros» de los mineros del carbón) se puede poner en marcha una respuesta fibrogénica que produce la neumoconiosis de los mineros del carbón, con la mancha de carbón que aquí se observa. Se produce fibrosis masiva progresiva, pero no hay riesgo aumentado de cáncer de pulmón.

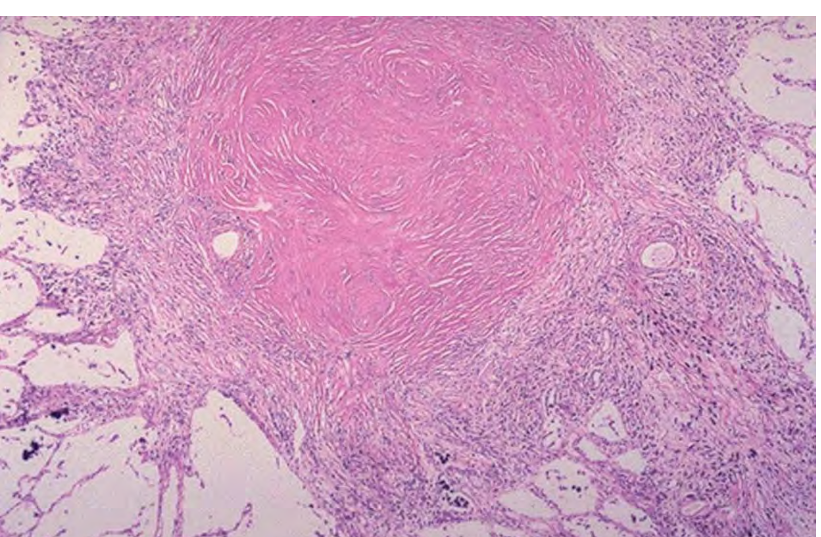


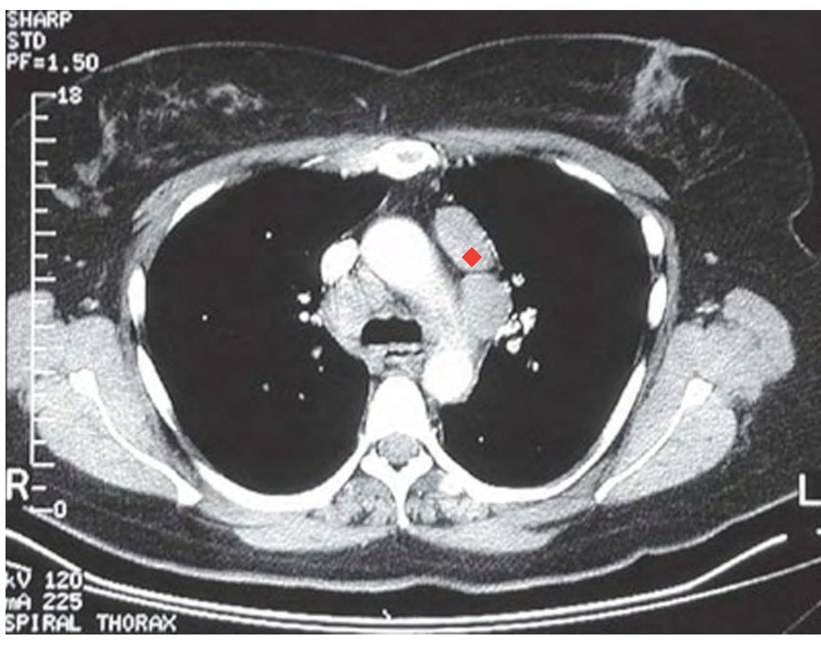
FIGURA 5-49 Silicosis, vista microscópica

El nódulo pulmonar silicótico que aquí se muestra se compone principalmente de haces entrelazados de colágeno rosado y la reacción inflamatoria es mínima. Los macrófagos que fagocitan los cristales de sílice liberan citocinas, como el TNF, que inducen la fibrogénesis. El grado y la duración de la exposición a la sílice determinan la cantidad de nódulos silicóticos que se forman y el grado de enfermedad pulmonar restrictiva, que es progresiva e irreversible. La silicosis duplica el riesgo de carcinoma pulmonar.



FIGURA 5-50 Neumoconiosis, radiografía

Esta radiografía de tórax pone de manifiesto múltiples nódulos silicóticos irregulares y brillantes, que se han hecho confluentes (fibrosis masiva progresiva) y han causado enfermedad pulmonar restrictiva grave. Este paciente desarrolló disnea grave. Todos los volúmenes pulmonares están disminuidos.



◄ **FIGURA 5-51 Sarcoidosis, tomografía computarizada**

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa idiopática que puede afectar a muchos órganos, pero hay afectación de los ganglios linfáticos en el 100% de los casos, siendo los ganglios linfáticos hiliares los que con más frecuencia se ven afectados. Esta TC de tórax en modo de ventana ósea pone de manifiesto linfadenopatías hiliares prominentes (◆) en una mujer de mediana edad con sarcoidosis. Los pacientes con frecuencia presentan fiebre, tos no productiva, disnea, dolor torácico, sudoración vespertina y pérdida de peso.

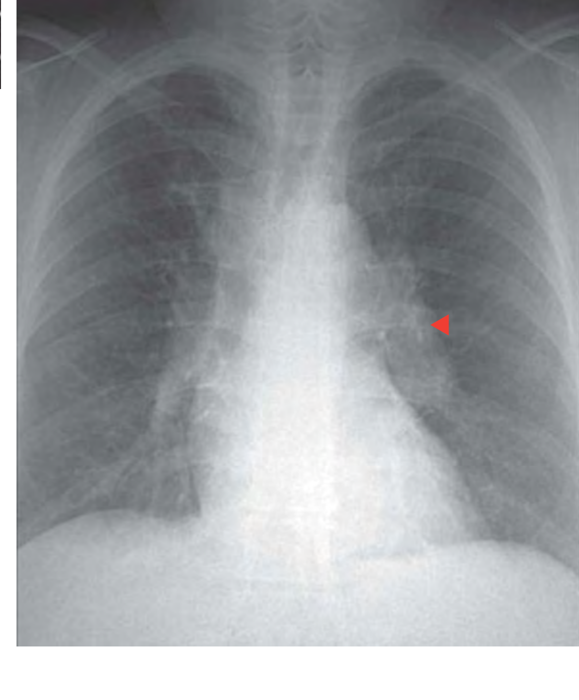


FIGURA 5-52 Sarcoidosis, radiografía ►

Una causa de fibrosis intersticial pulmonar es la sarcoidosis. Como se aprecia en este caso, además de la acentuación de la trama intersticial, la radiografía de tórax puede poner de manifiesto linfadenopatías hiliares prominentes (por inflamación granulomatosa no caseosa) (◄). La mayoría de los pacientes siguen un curso benigno, con mínima afectación pulmonar que a menudo se resuelve con terapia corticoidea. Algunos pacientes presentan un curso recurrente y remitente. Aproximadamente un quinto de los pacientes, de forma característica aquellos en que la afectación del parénquima pulmonar es mayor que la afectación de los ganglios linfáticos, evolucionan a enfermedad pulmonar restrictiva progresiva.

◄ **FIGURA 5-53 Sarcoidosis, vista microscópica**

Los granulomas intersticiales pueden producir enfermedad pulmonar restrictiva. Los granulomas tienden a tener una distribución bronquiovascular. Los pequeños granulomas sarcoideos suelen ser no caseosos, pero los granulomas de mayor tamaño pueden tener caseosis central. La inflamación se caracteriza por cúmulos de macrófagos epitelioides, células gigantes de Langhans, linfocitos (en particular, células CD4) y fibroblastos. Las células CD4 participan en la respuesta inmune T_H1. En la sarcoidosis también pueden verse inclusiones tales como los cuerpos asteroides y los cuerpos de Schaumann, que no están presentes en esta imagen.

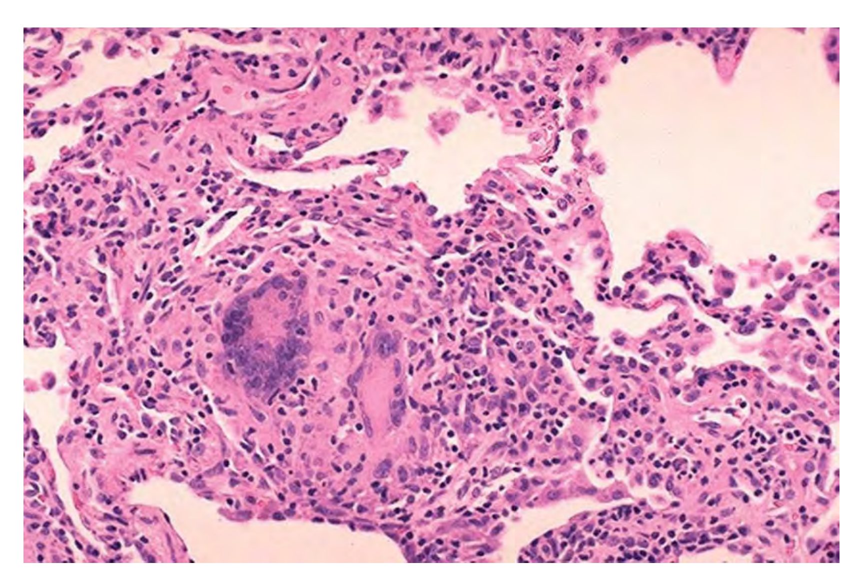


FIGURA 5-54 Neumonitis de hipersensibilidad, vista microscópica

Este tipo de neumonitis intersticial se conoce como alveolitis alérgica extrínseca, ya que surge cuando la inhalación de polvos orgánicos produce una forma localizada de reacción de hipersensibilidad de tipo III (Arthus) por la formación de complejos antígeno-anticuerpo. Los síntomas de disnea, tos y fiebre cesan cuando el paciente abandona el medio donde está presente el antígeno responsable. Aquí se muestra un caso con inflamación más crónica, de tipo granulomatoso, correspondiente a hipersensibilidad de tipo IV. Con frecuencia es difícil establecer el diagnóstico y determinar el antígeno responsable. El estudio radiológico pone de manifiesto infiltrados reticulonodulares. Sin embargo, la progresión a fibrosis no es frecuente.

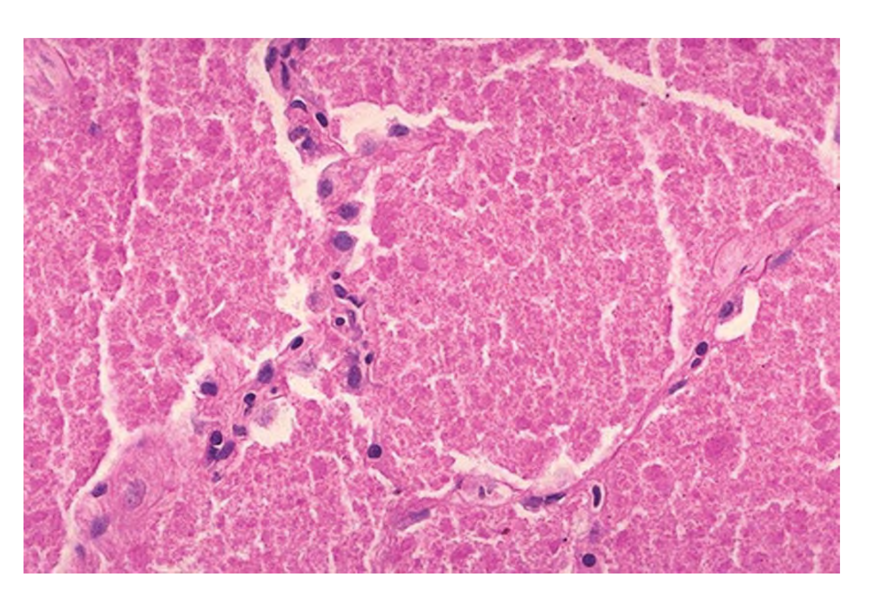


FIGURA 5-55 Proteinosis alveolar pulmonar, vista microscópica

Ésta es una enfermedad rara conocida como *proteinosis alveolar pulmonar*. Las paredes alveolares son normales desde el punto de vista histológico, pero los alvéolos están inundados por un exudado granular PAS-positivo que contiene abundantes cuerpos lipídicos y lamelares (a la microscopia electrónica). Los pacientes pueden toser copiosas cantidades de esputo gelatinoso y son tratados con lavados pulmonares que intentan eliminar el líquido proteináceo. La enfermedad se produce por la deficiencia, en los macrófagos alveolares, del receptor del factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos.

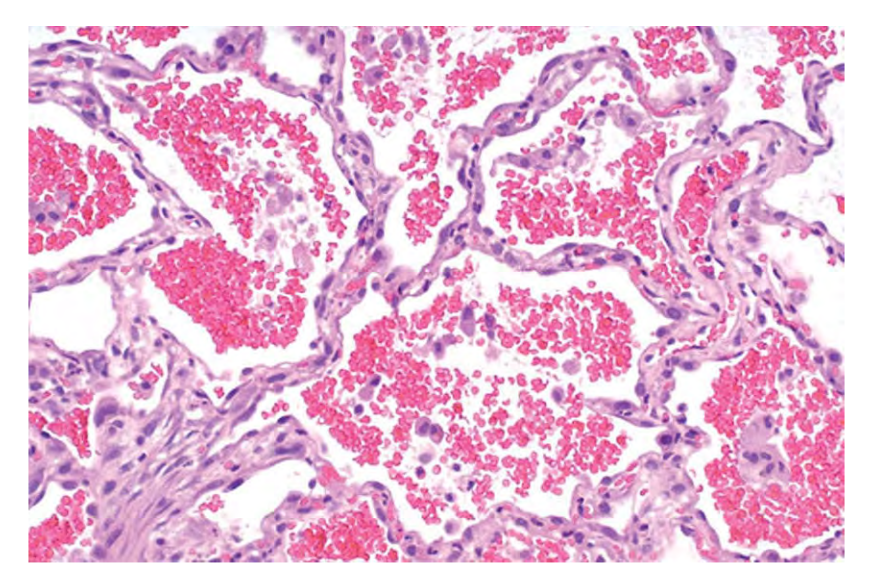


FIGURA 5-56 Hemorragia pulmonar difusa, vista microscópica

Esta hemorragia intraalveolar aguda es consecuencia de una lesión capilar por anticuerpos anti-membrana basal en un paciente con el síndrome de Goodpasture. Los capilares glomerulares también están afectados, dando lugar a una glomerulonefritis rápidamente progresiva. El antígeno diana en el síndrome de Goodpasture es un componente del dominio no colagenoso de la cadena α_3 del colágeno tipo IV. La cadena α_3 se expresa de manera preferente en la membrana basal de los glomérulos y de los alvéolos pulmonares. Pueden detectarse anticuerpos circulantes anti-membrana basal glomerular y puede recurrirse al tratamiento con plasmaféresis.

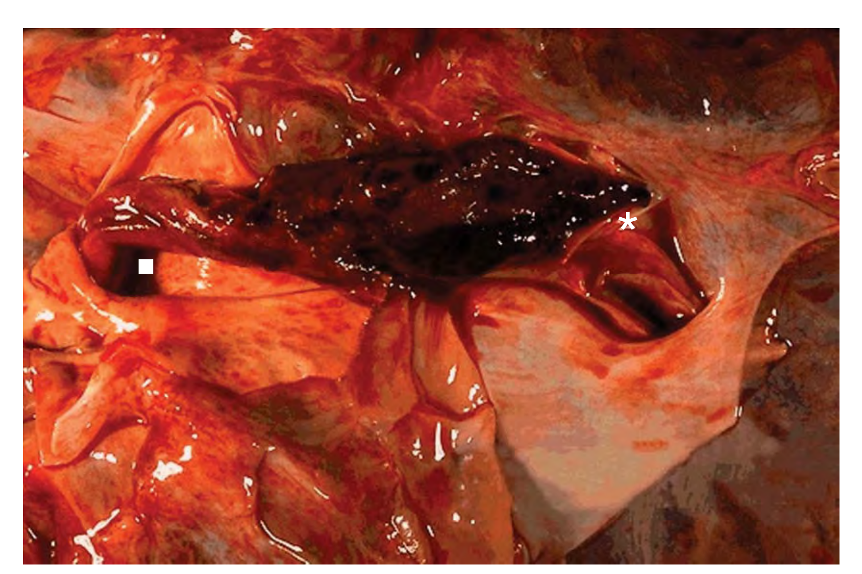


FIGURA 5-57 Embolismo pulmonar, vista macroscópica

Aquí se observa un «émbolo en silla de montar» que emerge del tronco de la arteria pulmonar al dividirse ésta en las arterias pulmonares derecha (■) e izquierda (*). Dicho émbolo en silla de montar puede causar muerte súbita por *cor pulmonale* agudo. Este tromboémbolo tiene una superficie algo irregular y presenta áreas parduscas pálidas mezcladas con áreas rojas oscuras. El émbolo con frecuencia mantiene el contorno de la vena en la cual se formó originalmente como un trombo. La mayoría de los grandes tromboémbolos pulmonares se originan en las grandes venas de las extremidades inferiores.

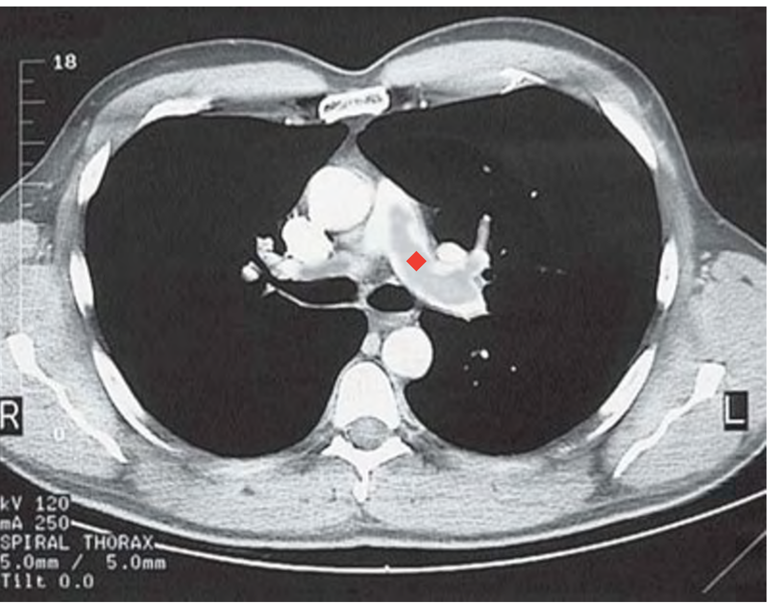


FIGURA 5-58 Embolismo pulmonar, tomografía computarizada

En la mayoría de los casos de sospecha de embolismo pulmonar, el estudio más definitivo y fácilmente disponible para pacientes hospitalizados es una TC de tórax. Aquí se muestra un émbolo pulmonar en silla de montar (◆) con propagación a la arteria pulmonar derecha. Un hallazgo de laboratorio frecuente es el aumento del dímero D plasmático, aunque esta prueba es más útil como predictor negativo de embolismo pulmonar cuando no se detecta un aumento. Los riesgos de tromboembolismo pulmonar incluyen inmovilización prolongada, edad avanzada y estados de hipercoagulabilidad.

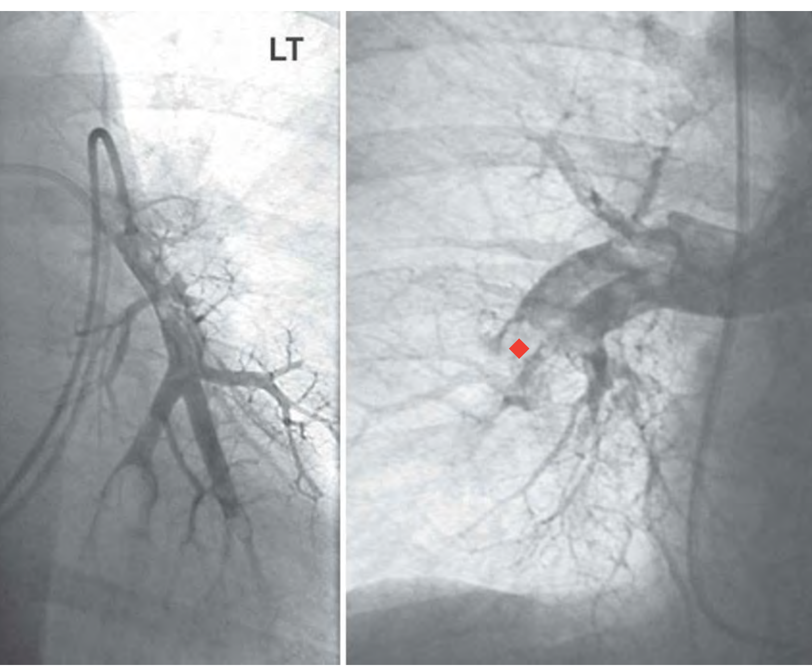


FIGURA 5-59 Embolismo pulmonar, angiograma

En estas imágenes de un angiograma TC de tórax se aprecian múltiples tromboémbolos pulmonares (◆). El contraste debería alcanzar la periferia de las arterias pulmonares. Los factores de riesgo de este paciente incluían edad avanzada, tabaquismo e inmovilización prolongada debida a hospitalización por obstrucción intestinal. Aunque la angiografía es el patrón oro para la demostración de tromboémbolos pulmonares, la TC estándar tiene una alta sensibilidad diagnóstica. Las manifestaciones clínicas incluyen disnea, taquipnea, tos, fiebre y dolor torácico.

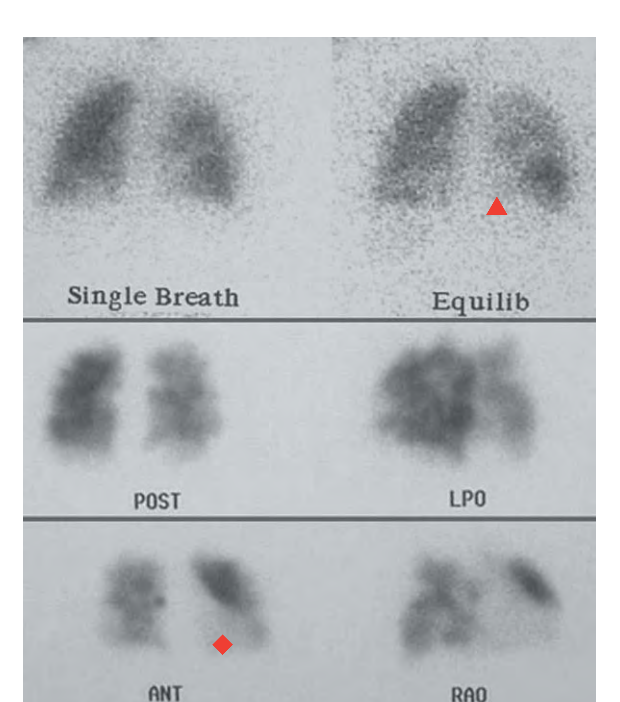


FIGURA 5-60 Embolismo pulmonar, gammagrafía V/Q

Aquí se muestra una gammagrafía V/Q. En la ilustración superior se evalúa la ventilación a medida que el paciente inhala un compuesto radiomarcado que se distribuye por todos los campos pulmonares. En este caso, la distribución parece ser relativamente uniforme, excepto por una porción del lóbulo inferior derecho en el cual hay falta de ventilación (▲). La perfusión se valora tras la inyección de un compuesto radiomarcado que se distribuye por los vasos pulmonares. En las dos ilustraciones inferiores se observan múltiples áreas con disminución de la perfusión (◆), siendo estas áreas diferentes de las que presentan una disminución de la ventilación. Así pues, se ha producido una alteración del cociente V/Q que indica una probabilidad alta de embolismo pulmonar. Puesto que el pulmón está ventilado, pero no perfundido, al administrar oxígeno al paciente tan sólo se obtiene un aumento mínimo de la PaO_2.

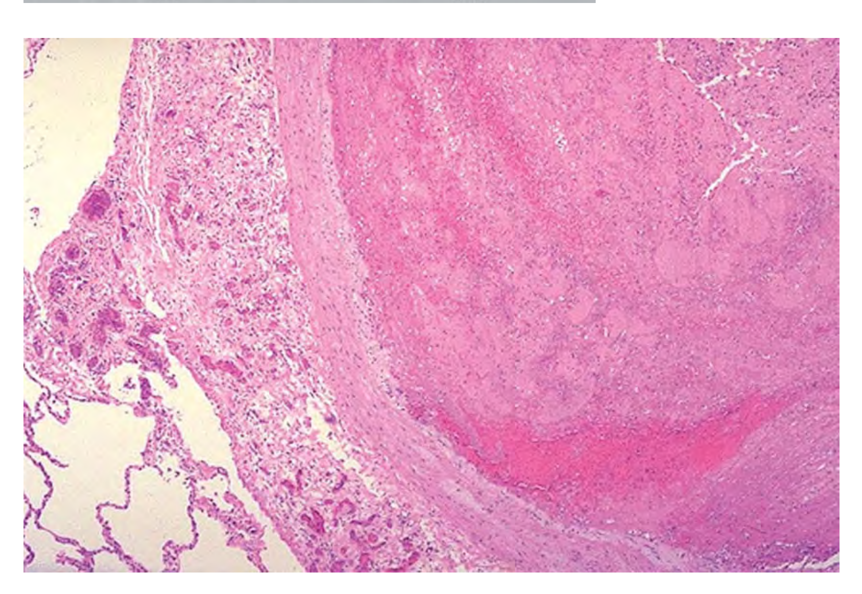


FIGURA 5-61 Embolismo pulmonar, vista microscópica

En esta arteria pulmonar hay áreas de color rosa pálido que se entrelazan con otras de color rojo, dando lugar a las líneas de Zahn características de los trombos. Estas líneas representan capas de hematíes, plaquetas y fibrina, que se depositan a medida que el trombo se forma en las venas. En este caso, el trombo se ha convertido en un tromboémbolo que ha viajado por la vena cava y el corazón derecho hasta detenerse en una rama de la arteria pulmonar. A la larga, si el paciente sobrevive, el tromboémbolo puede sufrir organización y disolución.



FIGURA 5-62 Infarto pulmonar, vista macroscópica

Los tromboémbolos de mediano tamaño (capaces de bloquear una arteria pulmonar que irriga un lóbulo o conjunto de lóbulos) pueden producir infarto pulmonar hemorrágico, ya que el paciente sobrevive. El infarto presenta forma de cuña y tiene la base en la pleura. Estos infartos son hemorrágicos porque, aunque esté interrumpida la arteria pulmonar que transporta la mayor parte de la sangre y el oxígeno, no lo están las arterias bronquiales procedentes de la circulación sistémica (que suministran aproximadamente el 1% de la sangre a los pulmones). También es posible que se produzcan múltiples tromboémbolos pulmonares que no causen muerte súbita ni ocluyan una rama arterial pulmonar suficientemente grande como para causar infarto. Las manifestaciones clínicas incluyen dolor torácico y hemoptisis.

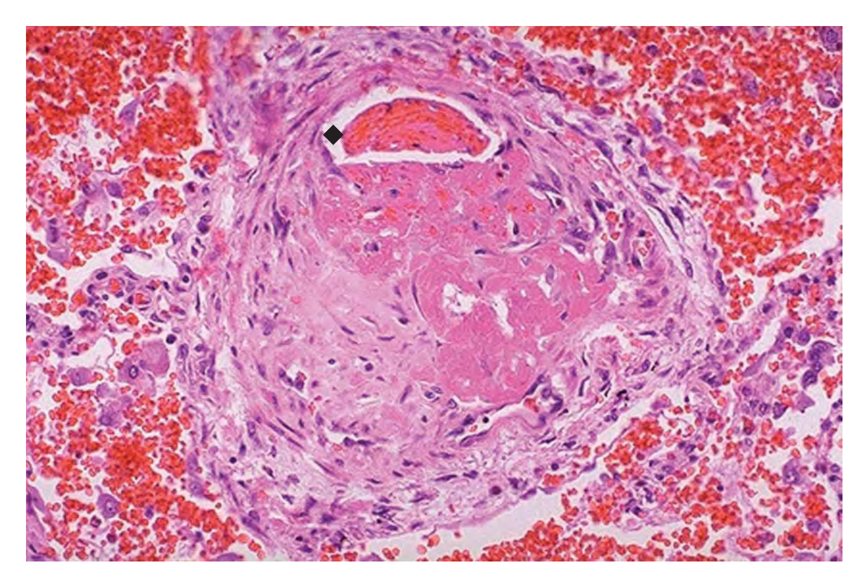


FIGURA 5-63 Embolismo pulmonar, vista microscópica

Aquí se muestra un tromboémbolo en una pequeña arteria pulmonar periférica en la región de un infarto hemorrágico, caracterizado por la presencia de numerosos hematíes en los espacios alveolares. Hay recanalización parcial (◆) de esta arteria bloqueada. Los émbolos pequeños como éste no suelen provocar disnea ni dolor, a menos que sean múltiples y se produzcan a lo largo de un cierto tiempo, con lo que pueden causar el bloqueo colectivo de un gran número de pequeñas arterias y producir hipertensión pulmonar secundaria con *cor pulmonale*.



FIGURA 5-64 Hipertensión pulmonar, radiografía

En esta radiografía de tórax posteroanterior se aprecian arterias pulmonares prominentes y dilatadas, que se ramifican desde las regiones hiliares. Los campos pulmonares están claros. Este paciente presentaba un proceso infrecuente conocido como hipertensión pulmonar, sin que haya una enfermedad pulmonar restrictiva u obstructiva que explique la hipertensión pulmonar. La consecuencia es una reducción del lecho vascular pulmonar con aumento de la presión arterial pulmonar. La presión capilar pulmonar tiende a permanecer normal hasta que la enfermedad está avanzada, cuando la insuficiencia cardíaca derecha da paso a insuficiencia cardíaca izquierda con dificultad del llenado ventricular izquierdo. Esta forma familiar de hipertensión pulmonar está producida por mutaciones del gen del receptor de la proteína morfogénica del hueso de tipo 2 *(BMPR2)*. Las señales de *BMPR2* inhiben la proliferación del músculo liso. También pueden contribuir otros factores genéticos y ambientales.

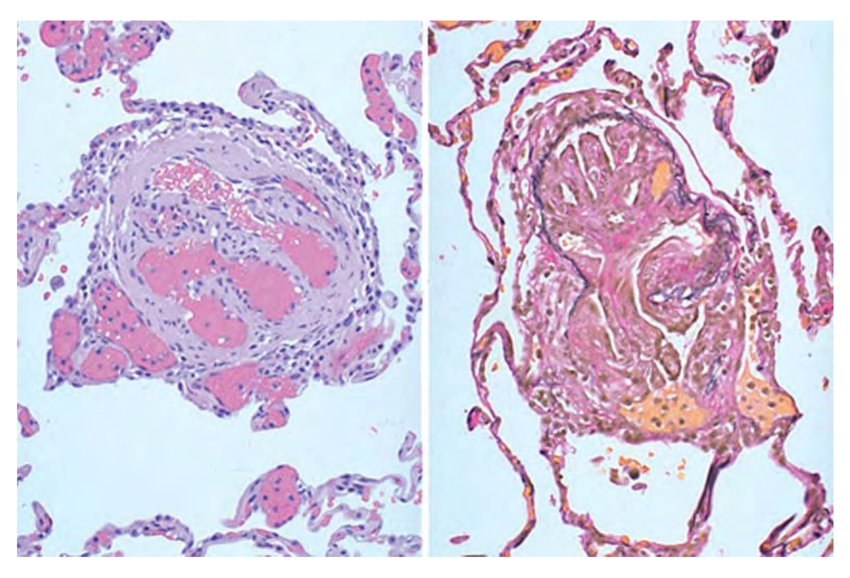


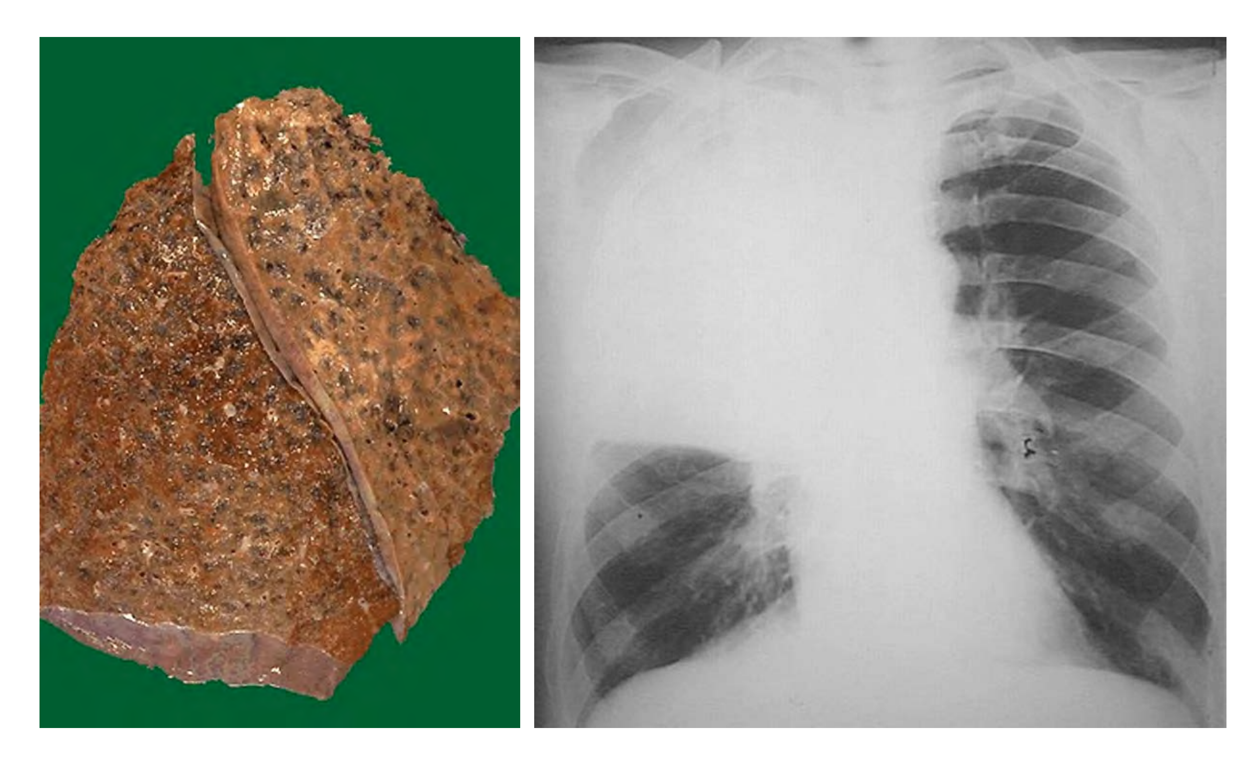
FIGURA 5-65 Hipertensión pulmonar, vista microscópica

Tanto las enfermedades pulmonares restrictivas como las obstructivas pueden afectar a la circulación arterial pulmonar. La pérdida de parénquima pulmonar normal produce hipertensión pulmonar, dando lugar a engrosamiento y reduplicación de las pequeñas arterias, con formación de lesiones plexiformes como la que aquí se muestra en una arteria pulmonar periférica (en la ilustración izquierda con tinción de hematoxilina-eosina [H+E] y en la ilustración derecha con tinción de elásticas).



FIGURAS 5-66 y 5-67 Neumonía bacteriana, vista macroscópica y radiografía

A la izquierda se ven áreas más pálidas que parecen estar sobreelevadas con respecto al parénquima pulmonar adyacente. La bronconeumonía (neumonía lobulillar) se caracteriza por áreas parcheadas de consolidación pulmonar. A la derecha, la radiografía posteroanterior de tórax pone de manifiesto extensos infiltrados bilaterales parcheados que se componen principalmente de exudados alveolares. Los infiltrados que aquí se muestran se han hecho aún más densos por la hemorragia provocada por el daño vascular asociado a la infección por *Pseudomonas aeruginosa*.



FIGURAS 5-68 y 5-69 Neumonía bacteriana, vista macroscópica y radiografía

Se trata de una neumonía lobular con consolidación de todo el lóbulo superior izquierdo (ilustración izquierda). Este patrón es mucho menos frecuente que el patrón de bronconeumonía. La mayoría son secundarias a infección por *Streptococcus pneumoniae* (neumococo). En la radiografía posteroanterior de tórax (ilustración derecha) se observa la consolidación completa del lóbulo superior derecho, lo que es compatible con una neumonía lobular. El proceso oscurece los contornos del mediastino y del corazón derecho.

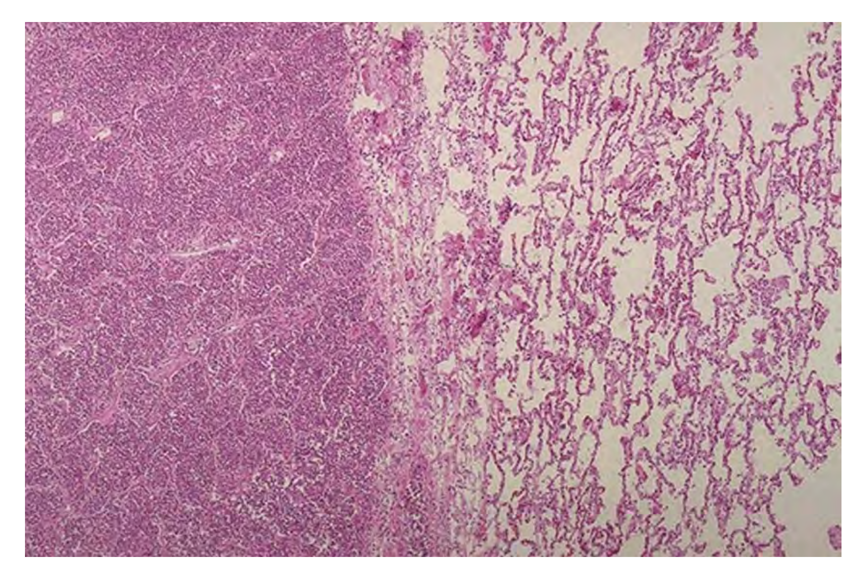


FIGURA 5-70 Neumonía bacteriana, vista microscópica

A la izquierda, los alvéolos están repletos de un exudado neutrófilo que corresponde a áreas de consolidación en el examen macroscópico. Obsérvese la diferencia con las áreas de pulmón ventilado presentes a la derecha. Este patrón microscópico también se corresponde con la distribución radiográfica parcheada de la bronconeumonía. Las áreas consolidadas pueden presentar una distribución lobulillar (de ahí el término *neumonía lobulillar*). De forma clásica, la bronconeumonía es una neumonía que se adquiere en el hospital y la sufren pacientes que ya presentan otras enfermedades. Las bacterias que habitualmente la causan incluyen *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*.

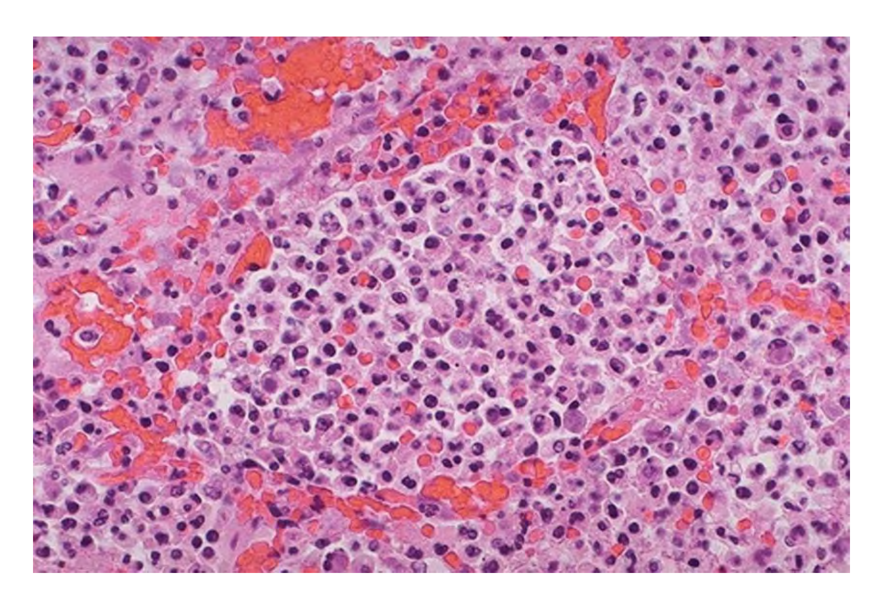


FIGURA 5-71 Neumonía bacteriana, vista microscópica

Estos exudados alveolares se componen principalmente de neutrófilos. Las paredes alveolares que los rodean tienen capilares congestivos (dilatados y repletos de hematíes). Estos procesos exudativos son característicos de las infecciones bacterianas y dan lugar a la tos productiva con esputo amarillo purulento de las neumonías bacterianas. La estructura alveolar está conservada, razón por la cual incluso las neumonías extensas a menudo se resuelven con muy poca destrucción o mínima lesión residual del parénquima pulmonar. Sin embargo, en los pacientes con compromiso de la función pulmonar por neumopatía obstructiva o restrictiva subyacente, o con cardiopatía, incluso una neumonía limitada puede ser letal.

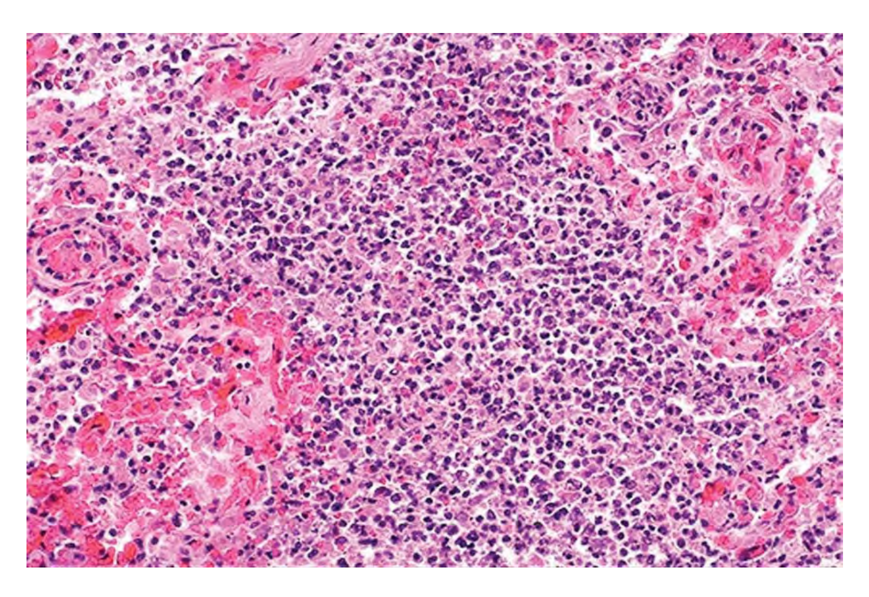


FIGURA 5-72 Neumonía bacteriana, vista microscópica

Los organismos bacterianos muy virulentos o las neumonías con inflamación muy pronunciada pueden asociarse a destrucción del parénquima pulmonar y hemorragia. Aquí puede apreciarse cómo las paredes alveolares ya no son visibles debido al inicio de la formación de un absceso, con sábanas de neutrófilos y también hemorragia. Muchas bronconeumonías surgen a continuación de una neumonía vírica, sobre todo en los ancianos durante los meses fríos, en los que son más frecuentes las infecciones por agentes víricos como el de la influenza.

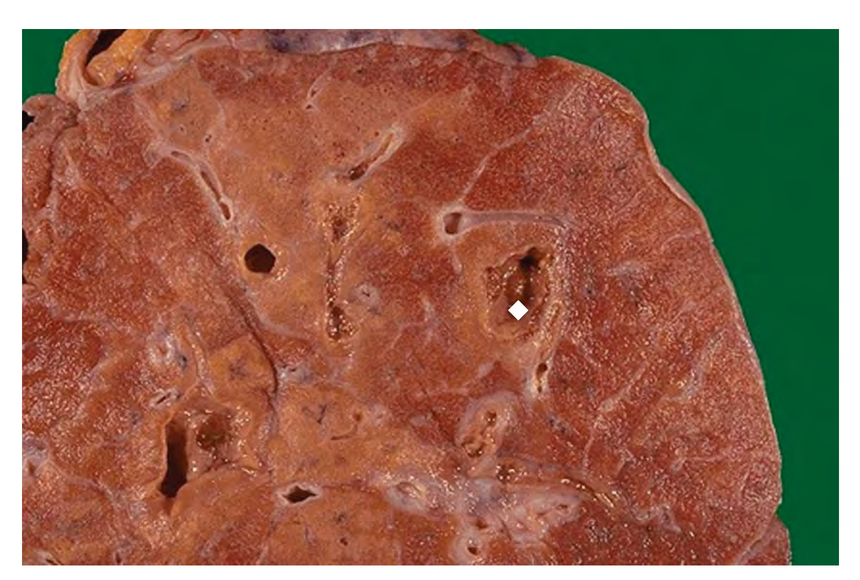


FIGURA 5-73 Abscesos pulmonares, vista microscópica

Ésta es una bronconeumonía abscesificante en la que se ven varios abscesos (◆) con paredes irregulares y rugosas en las áreas parduscas de consolidación. Los abscesos pulmonares, si son lo suficientemente grandes, contienen material necrótico licuado y exudado purulento que a menudo se manifiestan como niveles hidroaéreos en la radiografía o TC de tórax. Habitualmente, el absceso es una complicación de la neumonía grave, con más frecuencia por organismos virulentos como *Staphylococcus aureus*. Los abscesos a menudo son una complicación de la aspiración, particularmente en los pacientes en coma y en los que sufren enfermedades neurológicas, en los cuales aparecen con más frecuencia en el pulmón posterior derecho. Los abscesos pueden continuar siendo una fuente de septicemia y son difíciles de tratar.

FIGURA 5-74 Absceso pulmonar, tomografía computarizada

En esta TC de tórax en modo de ventana pulmonar se aprecia un nivel hidroaéreo (▲) en un absceso que afecta al lóbulo inferior derecho. Obsérvense las áreas adyacentes con infiltrados neumónicos parcheados y brillantes, que son bilaterales y extensos. Obsérvese también la muesca en la línea media de la cara anterior del tórax, variación que se conoce como *pectus excavatum*. Los abscesos pueden desarrollarse tras aspiración, infección bacteriana u obstrucción bronquial, o por embolización séptica de origen venoso o cardíaco (endocarditis infecciosa con afectación del corazón derecho). Los pacientes afectados pueden presentar fiebre con tos productiva de copioso esputo purulento. La diseminación de la infección, con sepsis y émbolos sépticos a otros órganos, puede complicar los abscesos pulmonares.

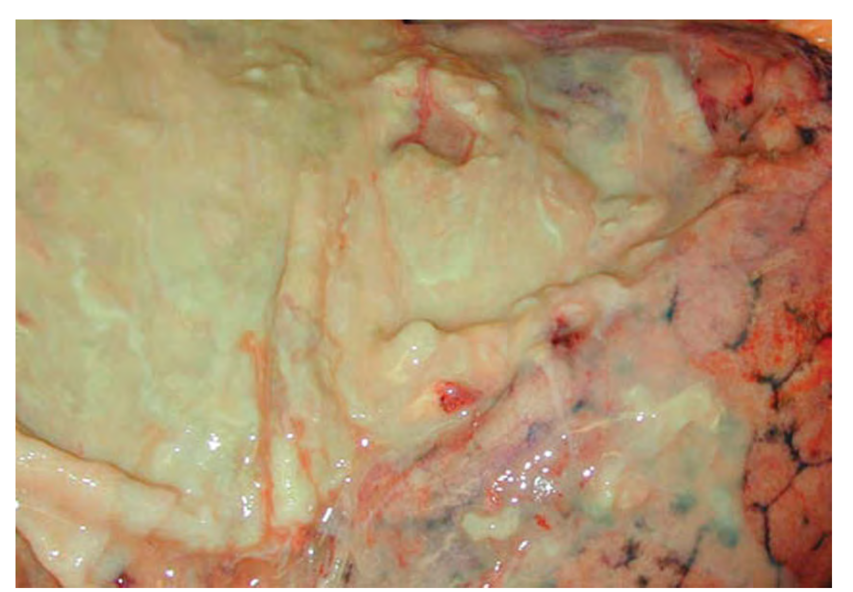


FIGURA 5-75 Empiema, vista macroscópica

Esta superficie pleural pone de manifiesto un denso exudado purulento de color amarillo-pardusco, y la cavidad pleural se halla ocupada por un exudado purulento. Se trata de una colección de pus en el espacio pleural (empiema). La neumonía puede diseminarse por el pulmón y puede complicarse con pleuritis. En las primeras fases puede haber tan sólo un derrame de tipo trasudado en el espacio pleural. También puede haber exudación de proteínas plasmáticas, dando lugar a pleuritis fibrinosa. Sin embargo, las infecciones bacterianas del pulmón pueden diseminarse a la pleura y producir pleuritis purulenta. La toracocentesis proporcionará un líquido con características de exudado, con un alto contenido de proteínas y un número elevado de leucocitos, principalmente neutrófilos.

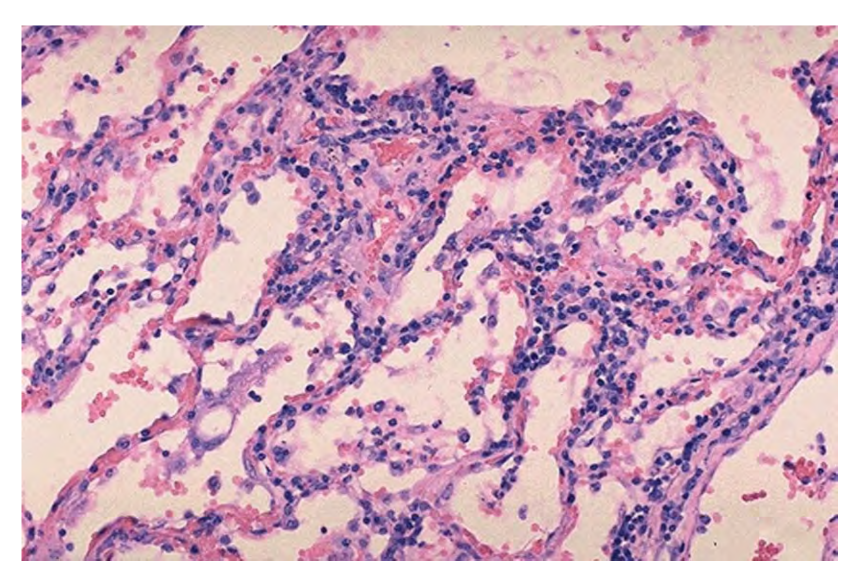


FIGURA 5-76 Neumonía vírica, vista microscópica

La neumonía vírica se caracteriza por infiltrados linfocitarios intersticiales. Obsérvese la ausencia de exudado alveolar. Así pues, un paciente con este tipo de neumonía probablemente tenga tos no productiva. Las causas más frecuentes de neumonía vírica son los virus de la influenza de tipo A y B, virus de la parainfluenza, adenovirus y virus sincitial respiratorio (VSR), que afecta principalmente a los niños. La infección por citomegalovirus es más común en los sujetos inmunodeprimidos. Pueden realizarse cultivos víricos del esputo o lavado bronquioalveolar. De forma alternativa, el estudio serológico puede identificar al agente causal. Algunos tipos de coronavirus pueden causar un síndrome respiratorio agudo grave.

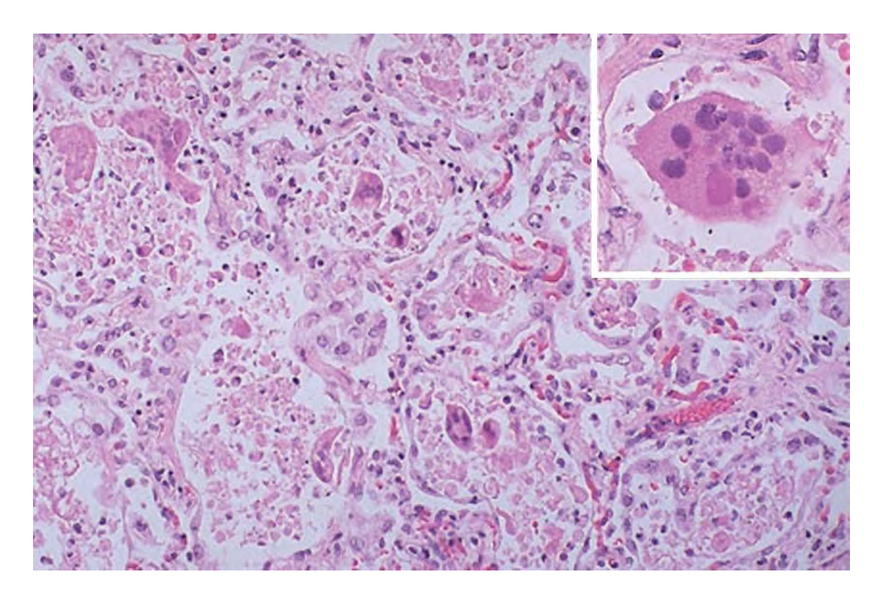


FIGURA 5-77 Neumonía por virus sincitial respiratorio, vista microscópica

Se trata de una neumonía por VSR en un niño. Obsérvense las células gigantes, que son consecuencia del efecto citopático del virus. En el recuadro puede apreciarse una típica célula multinucleada gigante, con una inclusión intracitoplasmática de color rosado, redonda y prominente. El VSR es responsable de muchos casos de neumonía en niños menores de 2 años y puede ser causa de muerte en lactantes de 1 a 6 meses de edad o mayores.

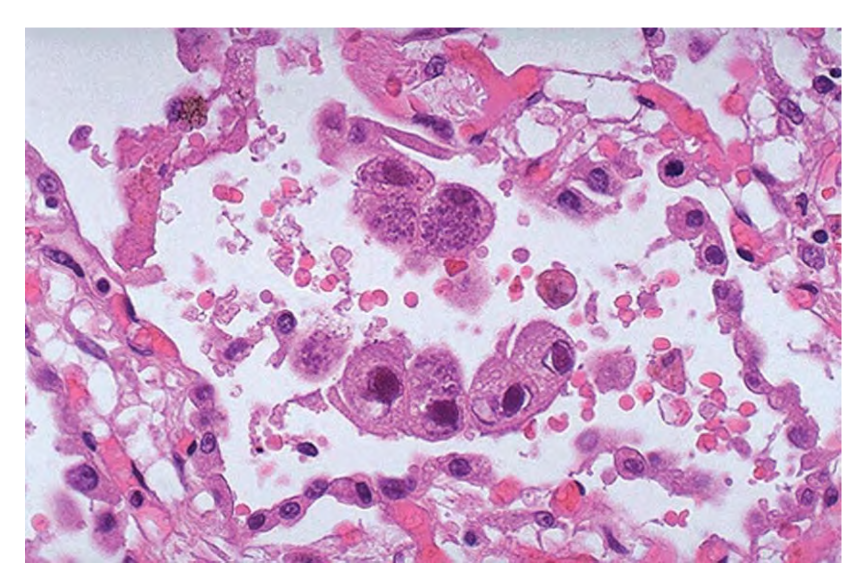


FIGURA 5-78 Neumonía por citomegalovirus, vista microscópica

Obsérvense las células de gran tamaño con grandes inclusiones intranucleares de color violeta, rodeadas de un pequeño halo claro. En el citoplasma de estos elementos citomegálicos puede apreciarse un punteado basófilo. Habitualmente, esta infección afecta a pacientes inmunodeprimidos, como los infectados por VIH. Pueden infectarse tanto las células endoteliales como las epiteliales. No hay rasgos macroscópicos o microscópicos que sean característicos de la neumonía por citomegalovirus.

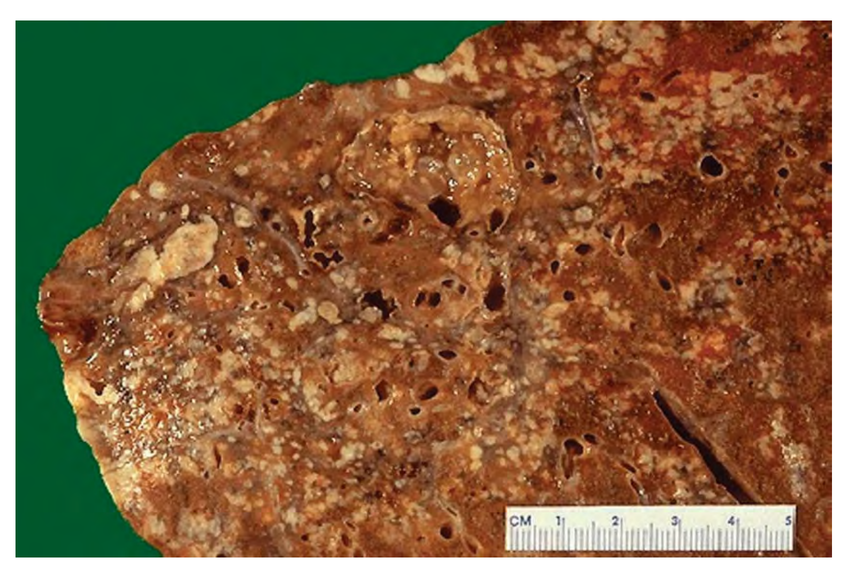


FIGURA 5-79 Tuberculosis secundaria, vista macroscópica

Aquí se observan granulomas parduscos que se encuentran diseminados principalmente por los campos pulmonares superiores. Al examen macroscópico, las enfermedades pulmonares granulomatosas ofrecen un aspecto de nódulos redondeados de tamaño irregular. Los nódulos de mayor tamaño pueden tener necrosis caseosa central, que incluye elementos de necrosis de licuación y de coagulación. Este patrón de afectación de lóbulos superiores es muy característico de la tuberculosis secundaria (reactivación o reinfección), que clásicamente se ve en los adultos. Sin embargo, los granulomas por hongos (histoplasmosis, criptococosis, coccidioidomicosis) también pueden imitar este patrón. Esta tendencia de los granulomas a afectar a los lóbulos superiores es característica y ayuda a distinguir esta infección de las metástasis en el estudio radiológico.

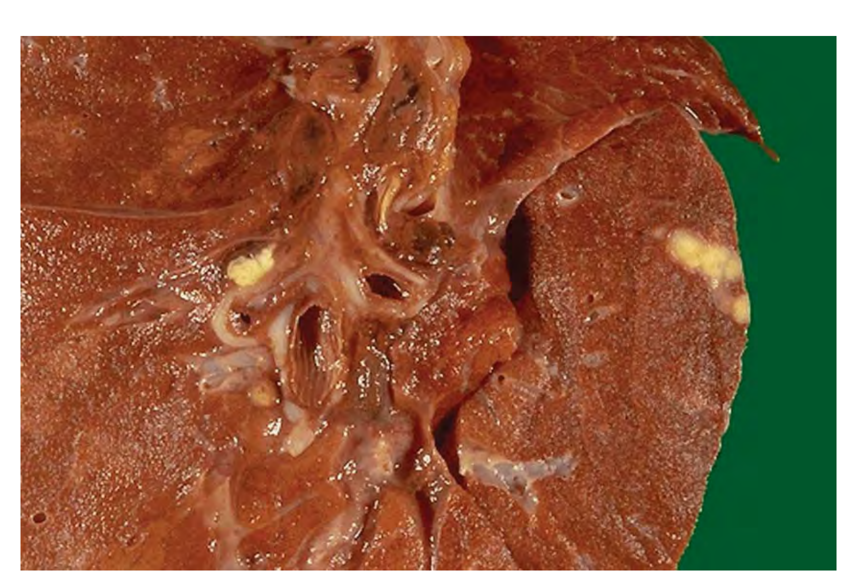


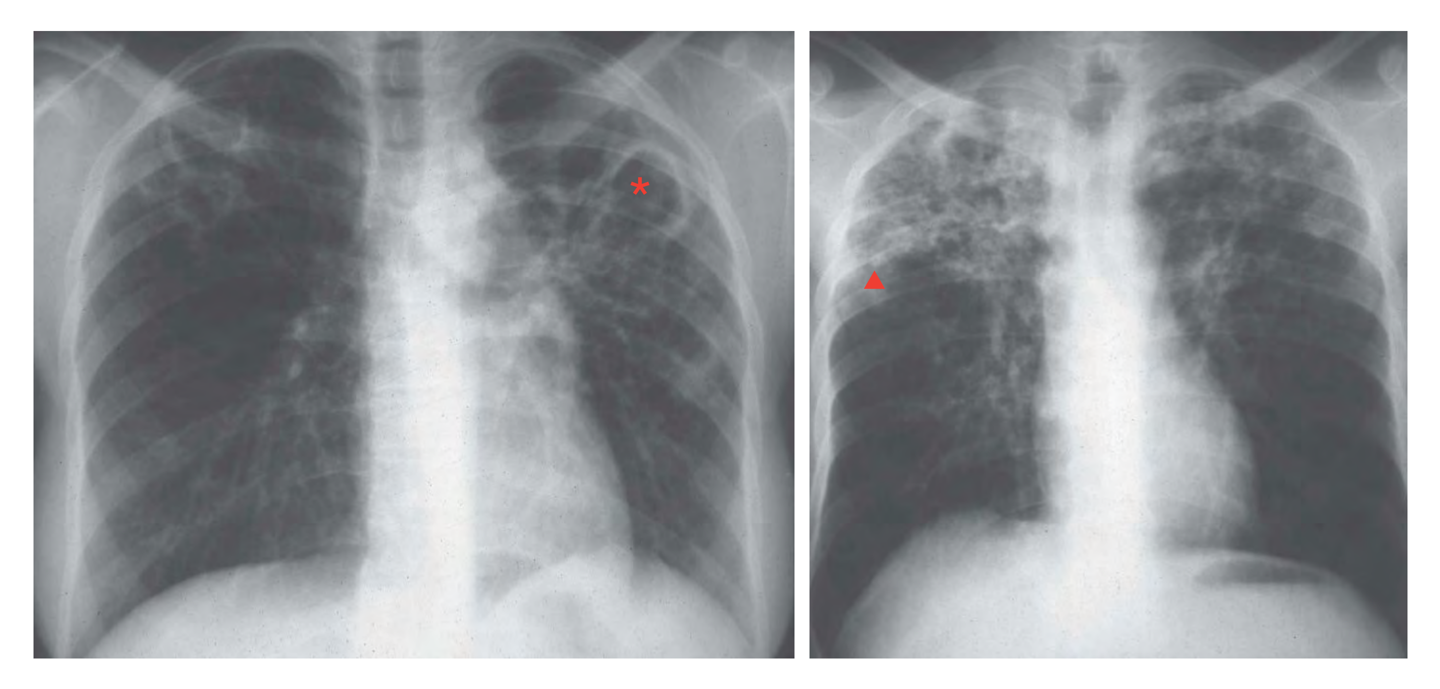
FIGURA 5-80 Tuberculosis primaria, vista macroscópica

Hay un pequeño granuloma subpleural amarillo-pardusco en el parénquima pulmonar. Además, en el hilio hay un granuloma de similares características que afecta a un ganglio linfático hiliar situado en la proximidad de un bronquio de gran calibre. Se trata de un complejo de Ghon, que es el aspecto macroscópico característico de la tuberculosis primaria. En la mayoría de los individuos, esta enfermedad granulomatosa es subclínica y no progresa. A la larga, los granulomas disminuyen de tamaño y pueden calcificarse, dejando en la radiografía de tórax una mancha calcificada focal que sugiere enfermedad granulomatosa antigua. La tuberculosis primaria es el patrón observado en la infección inicial, con más frecuencia en los niños.



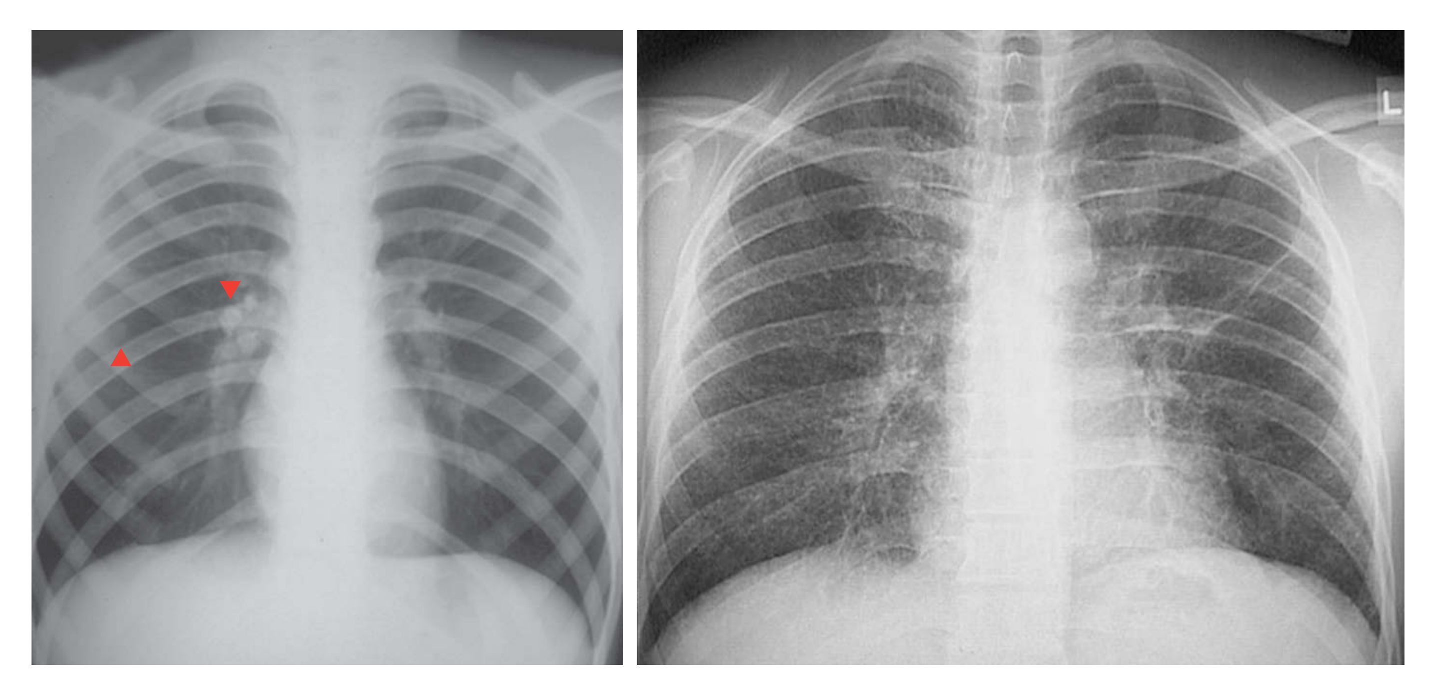
FIGURA 5-81 Tuberculosis miliar, vista macroscópica

Cuando la respuesta inmune es pobre o queda desbordada por una infección extensa, puede verse el patrón macroscópico de enfermedad granulomatosa conocido como patrón *miliar* porque hay multitud de pequeños granulomas parduscos, que miden de 2 a 4 mm, diseminados por todo el parénquima pulmonar. El patrón miliar recibe su nombre del parecido que tienen los granulomas a los granos de mijo. La diseminación del agente infeccioso causante (*Mycobacterium tuberculosis*, u hongos) puede producir un patrón miliar similar en otros órganos.



FIGURAS 5-82 y 5-83 Tuberculosis miliar, radiografías

En la radiografía posteroanterior de tórax de la izquierda se observa afectación granulomatosa de los lóbulos superiores, caracterizada por densidades irregulares, con patrón reticular y nodular, y cavitación (*) secundaria a necrosis caseosa central, que es clásica de la tuberculosis. En la radiografía posteroanterior de tórax de la derecha se aprecia afectación granulomatosa extensa de ambos pulmones. Obsérvense las brillantes calcificaciones focales, que son características de la tuberculosis cicatrizada. Hay otras calcificaciones pequeñas (▲), diseminadas principalmente por los campos pulmonares medios y superiores, que son más prominentes en la imagen de la derecha. Este patrón de tuberculosis secundaria puede producirse por reactivación o reinfección.



FIGURAS 5-84 y 5-85 Tuberculosis primaria y miliar, radiografías

La radiografía posteroanterior de tórax de la izquierda es característica de la tuberculosis primaria, con un granuloma subpleural (▲) y linfadenopatía hiliar pronunciada (▼). La combinación de estos dos hallazgos constituye el complejo de Ghon. La mayoría de los casos de tuberculosis primaria son asintomáticos. En la radiografía posteroanterior de tórax de la derecha se aprecia un patrón miliar que afecta a todos los campos pulmonares. Obsérvese el aspecto punteado, que recuerda al estilo artístico puntillista.

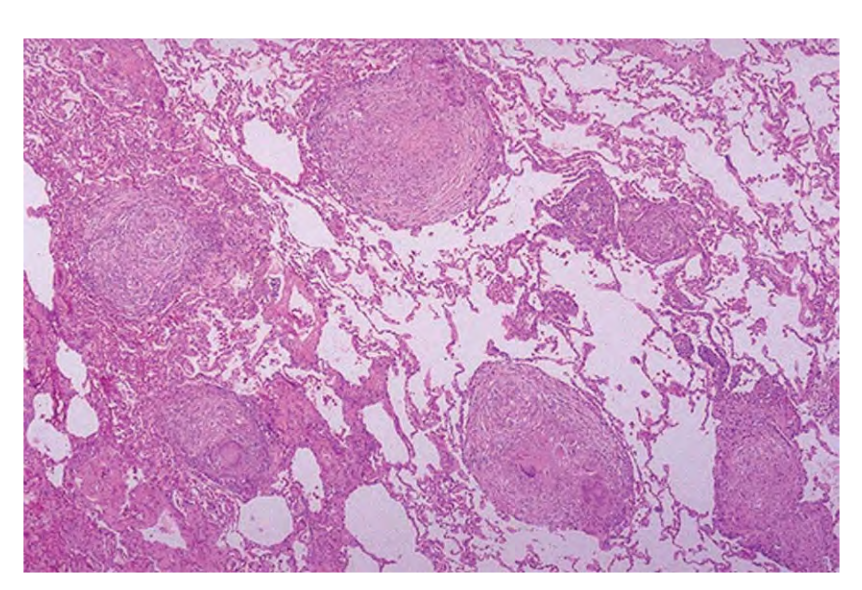


FIGURA 5-86 Tuberculosis, vista microscópica

Los granulomas bien definidos tienen contornos redondeados con bordes bien delimitados. Los granulomas se componen de macrófagos transformados denominados células epitelioides, junto con linfocitos, ocasionales leucocitos polimorfonucleares, células plasmáticas y fibroblastos. Los macrófagos, estimulados por citocinas como el interferón-γ segregado por los linfocitos T, pueden agruparse y dar lugar a *células gigantes de tipo Langhans*. El aspecto pequeño y localizado de estos granulomas sugiere que la respuesta inmune es bastante adecuada y que la infección está siendo contenida, lo que podría producir un patrón radiográfico reticulonodular en los pulmones.

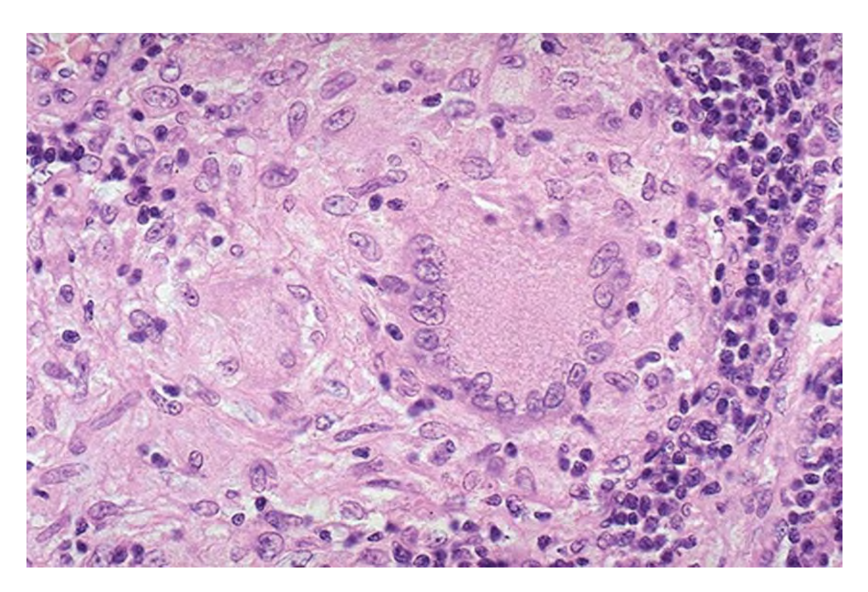


FIGURA 5-87 Tuberculosis, vista microscópica

La respuesta inflamatoria granulomatosa a la tuberculosis incluye principalmente células epitelioides, linfocitos y fibroblastos. Los macrófagos epitelioides del granuloma son alargados y tienen núcleos pálidos y citoplasmas rosados. Los macrófagos se organizan en «comités» llamados *células gigantes*. La célula gigante clásica de las infecciones granulomatosas se denomina *célula gigante de tipo Langhans* y tiene sus núcleos alineados en la periferia. El proceso de infección granulomatosa tiene lugar a lo largo de meses o años (¿alguna vez algún comité hizo algo en menos tiempo?).

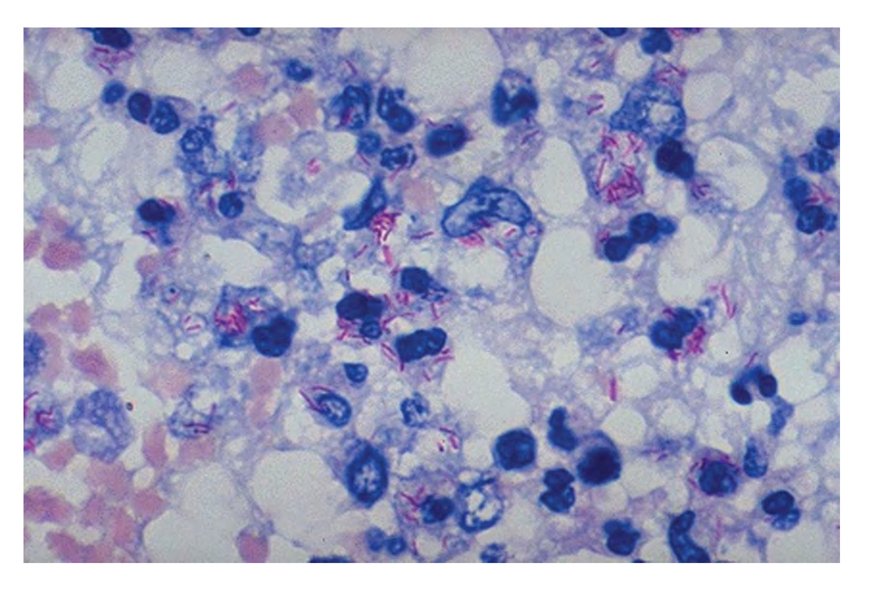


FIGURA 5-88 Bacilos ácido-resistentes, vista microscópica

Para identificar las micobacterias en una preparación histológica, se realiza una tinción para bacilos ácido-resistentes. Con esta tinción las micobacterias se observan como bastones, que aquí se ven a gran aumento. La gran cantidad de lípidos en forma de ácido micólico que tienen las micobacterias les confiere esta propiedad ácido-resistente y es responsable de su resistencia a la destrucción por células inmunes. Tal destrucción depende de la respuesta inmune T_H1, con elaboración por parte de las células CD4 de interferón-γ, que recluta monocitos, los transforma en macrófagos epitelioides y luego estimula la producción de sintasa de óxido nítrico en los fagosomas de las células epitelioides y las células gigantes.

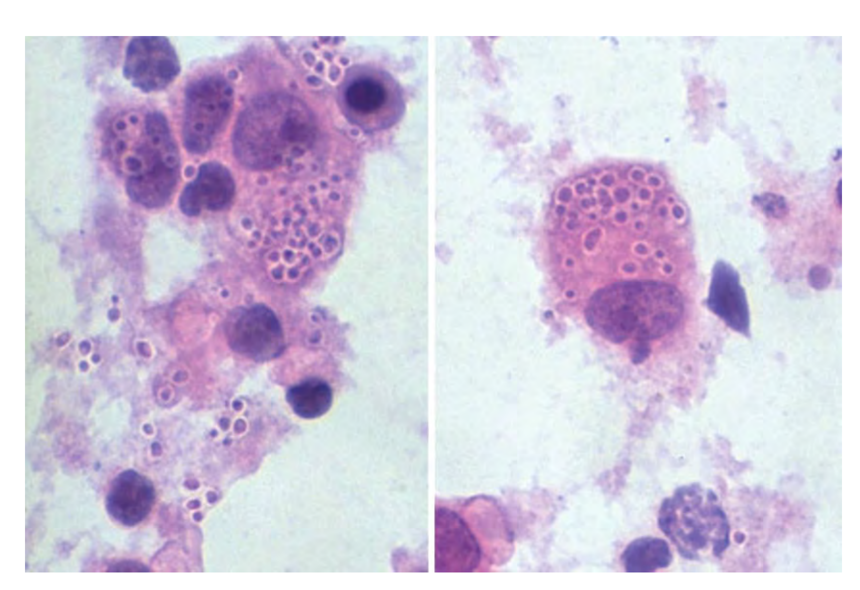


FIGURA 5-89 Histoplasmosis, vista microscópica

La inhalación de aerosoles originados en la tierra con excrementos de pájaros o de murciélagos, contaminados con esporas de *Histoplasma capsulatum,* puede producir enfermedad granulomatosa pulmonar. La infección pulmonar puede propagarse a otros órganos, particularmente en los pacientes inmunodeprimidos. Tal como se muestra aquí, los macrófagos se cargan de numerosos organismos de pequeño tamaño (de 2 a 4 µm). Los macrófagos elaboran interferón-γ, que activa y recluta más macrófagos para destruir estas levaduras. Los organismos muestran una zona clara alrededor de un núcleo central azul, que confiere a la membrana celular el aspecto de una cápsula; de ahí el nombre del organismo.

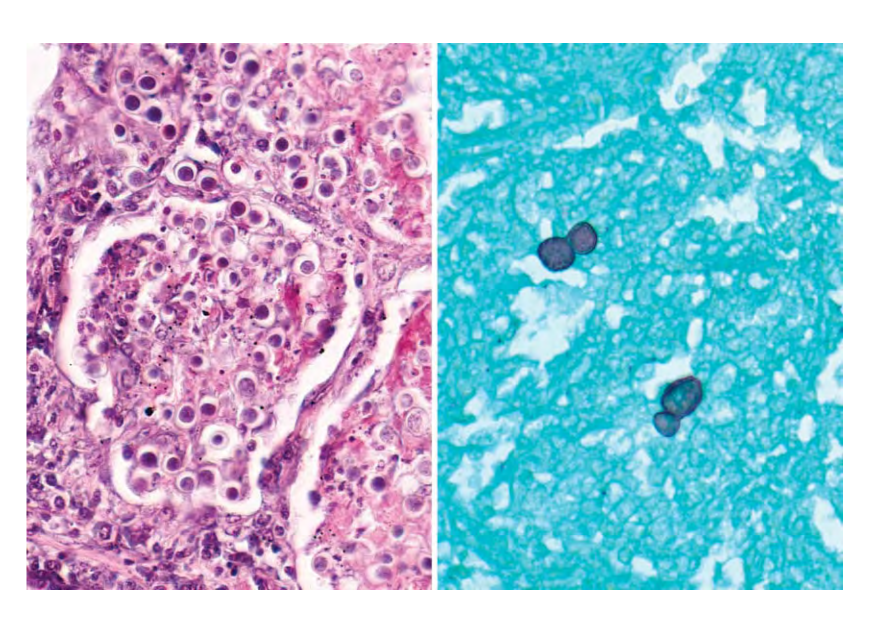
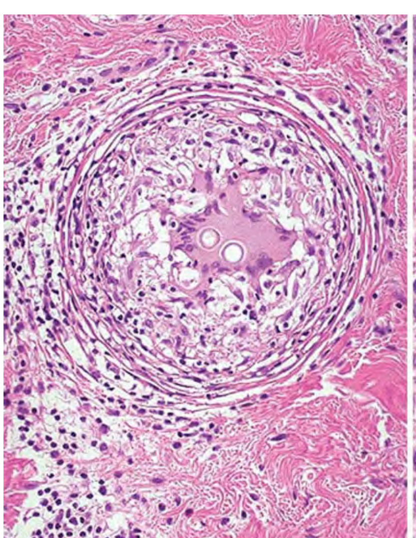


FIGURA 5-90 Blastomicosis, vista microscópica

La inhalación de tierra contaminada con micelios de *Blastomyces dermatitidis* puede producir inflamación granulomatosa pulmonar. La infección pulmonar puede diseminarse a otros órganos. Con la inoculación cutánea directa puede originarse una forma cutánea, que es infrecuente. Los organismos, que miden entre 5 y 15 µm, existen en fase de levadura a temperatura corporal. Obsérvese las gemaciones de base amplia, resaltadas con una tinción de plata en la ilustración derecha. Este organismo tiene una distribución bastante amplia en áreas de temperatura semitropical de América del Norte, África y la India.



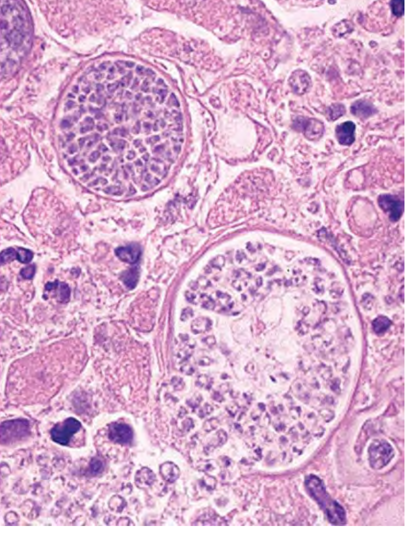


FIGURA 5-91 Coccidioidomicosis, vista microscópica

El granuloma bien formado visible en la ilustración izquierda tiene en el centro una célula gigante de tipo *Langhans* que contiene dos esférulas de *Coccidioides immitis*. En la ilustración derecha pueden verse, a mayor aumento, las gruesas paredes de dos esférulas de *C. immitis* en el hígado. Nótese cómo una esférula se está rompiendo y expulsa las endosporas, que crecerán y propagarán la infección. En Estados Unidos, *C. immitis* es endémico en la zona desértica del sudoeste, pero también puede habitar las llanuras secas de la América del Norte y del Sur. En la naturaleza, *C. immitis* existe en forma de hifa alternando con artrosporas.

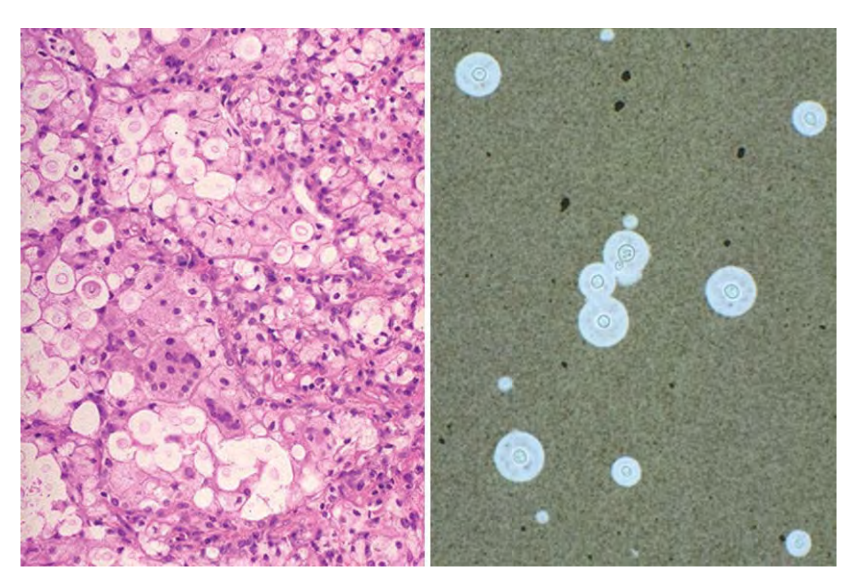
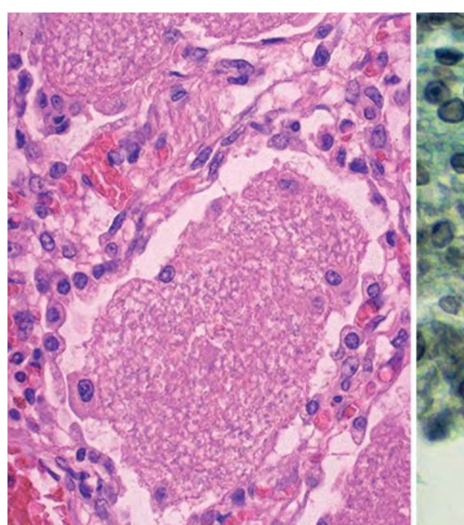


FIGURA 5-92 Criptococosis, vista microscópica

En la ilustración izquierda hay numerosos organismos de *Cryptococcus neoformans* con una gruesa cápsula de polisacáridos que se manifiesta como una zona clara alrededor de un núcleo redondo. En la ilustración derecha, la tinción con tinta china resalta la cápsula clara alrededor del núcleo. Esta cápsula inhibe el reclutamiento de las células inflamatorias y la fagocitosis macrofágica. La neumonía por criptococos puede producirse tras la inhalación de aerosoles de tierra contaminada con excrementos de pájaros. Estas levaduras de 5 a 10 µm pueden diseminarse a otros órganos (en particular, al sistema nervioso central), produciendo con frecuencia meningitis en individuos inmunodeprimidos. La reacción inflamatoria puede ser desde supurativa hasta granulomatosa.



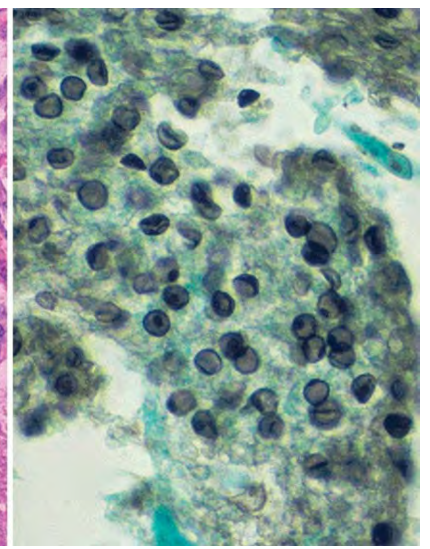


FIGURA 5-93 *Pneumocystis,* vista microscópica

En la ilustración izquierda puede apreciarse el exudado alveolar granular de color rosado de la neumonía por *Pneumocystis carinii (jirovecii)*. El exudado consiste en líquido de edema, proteínas, organismos de *Pneumocystis* y células inflamatorias muertas. En la ilustración derecha, una tinción de plata de Gomori del líquido de lavado bronquioalveolar pone de manifiesto las paredes oscuras de los quistes de 4 a 8 µm, en el interior de los cuales los organismos presentan un aspecto de «bola de ping-pong» aplastada. Esta infección afecta a individuos inmunodeprimidos y habitualmente es diseminada. Los pacientes se suelen presentar con fiebre, tos no productiva y disnea. En los estudios radiológicos se observan infiltrados difusos bilaterales, que son más pronunciados en las regiones perihiliares.



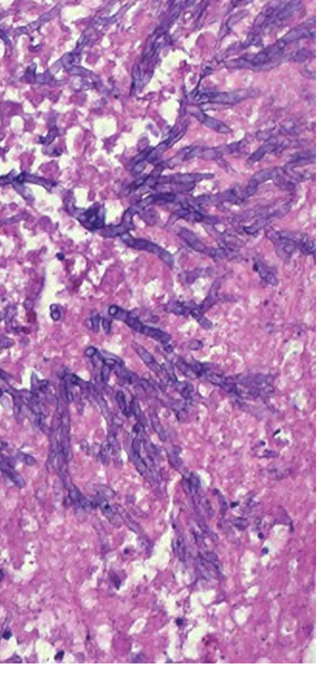
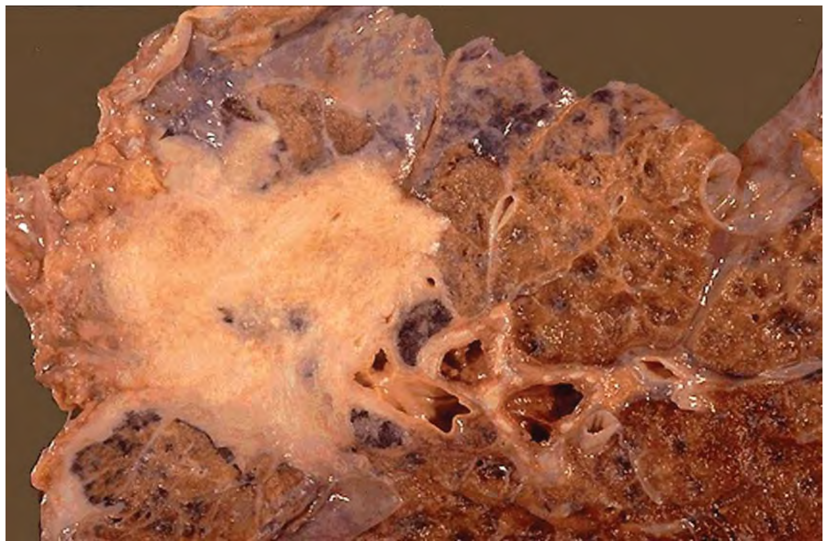


FIGURA 5-94 Aspergilosis, vista microscópica

En la ilustración izquierda, un corte sagital del pulmón izquierdo pone de manifiesto una lesión necrosante «en diana» con un borde hemorrágico, que se extiende por la cisura mayor e invade los vasos. En la ilustración derecha se observan hifas de *Aspergillus*, septadas y ramificadas, de 5 a 10 µm de grosor. La inhalación de conidios atmosféricos de *Aspergillus* puede producir infección pulmonar, sobre todo en individuos inmunodeprimidos, y especialmente en los que tienen neutropenia o reciben terapia corticosteroidea. Puede producirse diseminación hematógena a otros órganos. *Aspergillus* puede colonizar lesiones cavitadas preexistentes causadas por tuberculosis, bronquiectasias, abscesos o infartos. La reacción alérgica a este hongo, cuya respuesta inmune está mediada por células T_H2, puede producir aspergilosis alérgica broncopulmonar, con manifestaciones agudas similares a las del asma y cambios crónicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

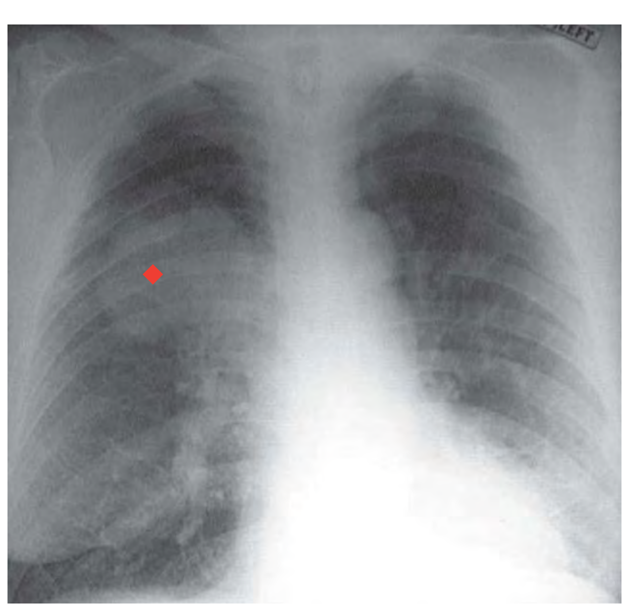


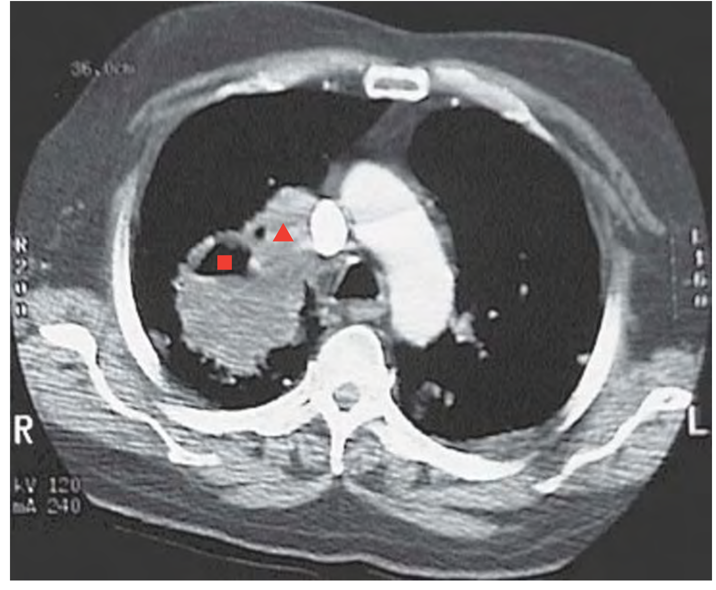
◄ **FIGURA 5-95 Carcinoma de células escamosas, vista macroscópica**

Este carcinoma, localizado en la zona central del pulmón (como la mayoría de los carcinomas de células escamosas), obstruye el bronquio principal derecho. Es muy firme al tacto y la superficie de corte es de color blanco-pardusco. Es uno de los tumores malignos primarios más frecuentes del pulmón, más frecuente en fumadores; en esta imagen también se ve enfisema. Las áreas negras representan pigmento antracótico atrapado en el tumor y los ganglios linfáticos del hilio.

FIGURAS 5-96 y 5-97 Carcinoma de células escamosas, radiografía y TC ▼

Obsérvese esta gran masa hiliar (◆). La TC de tórax muestra un gran carcinoma de células escamosas que afecta al lóbulo superior derecho y se extiende alrededor del bronquio principal derecho (■), invadiendo el mediastino y afectando a los ganglios linfáticos del hilio (▲).





◄ **FIGURA 5-98 Carcinoma de células escamosas, vista microscópica**

Estas células, con citoplasma rosado cargado de queratina, bordes celulares indistintos y puentes intercelulares (▲), son características del carcinoma de células escamosas, que aquí se muestra a gran aumento. Puede observarse una figura de mitosis (◆). Estos rasgos se ven en los tumores bien diferenciados (los que más se parecen a la célula de origen). La mayoría de los carcinomas broncogénicos, sin embargo, son pobremente diferenciados. A menudo hay mutaciones de los genes *RB*, *p53* y *p16*. El síndrome paraneoplásico que con más frecuencia acompaña al carcinoma de células escamosas del pulmón es la hipercalcemia por producción del péptido relacionado con la paratormona.

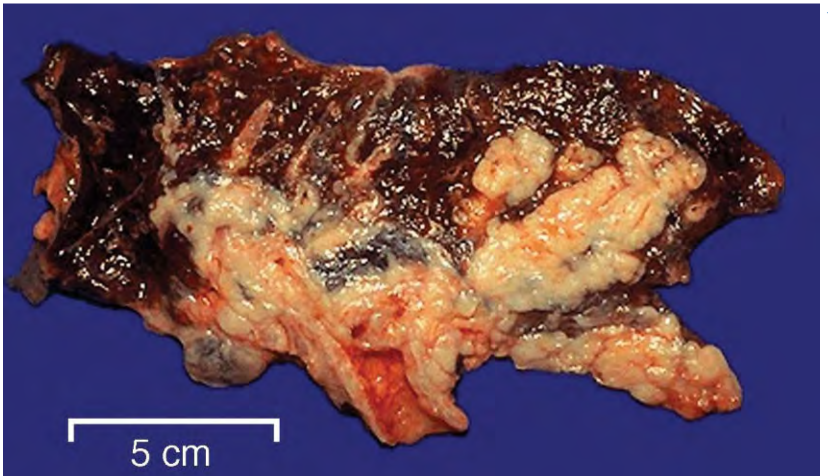
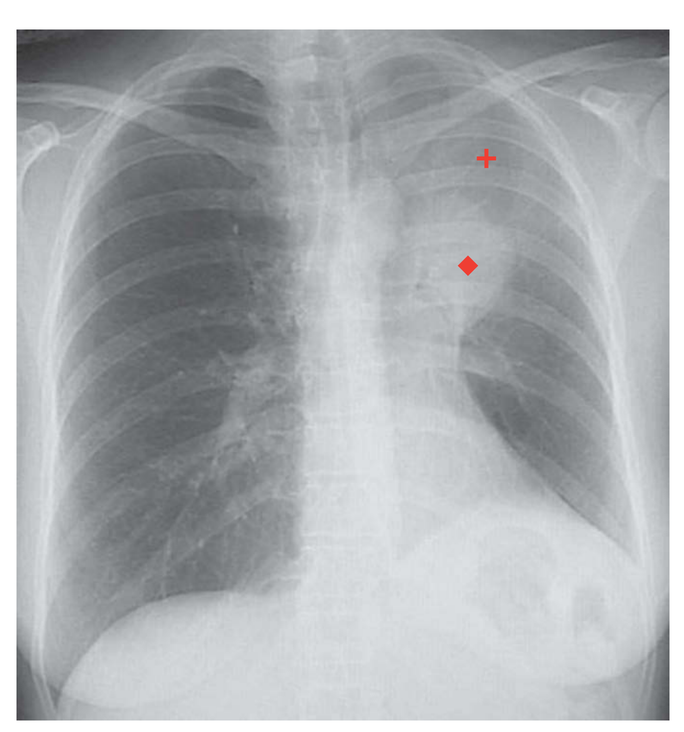
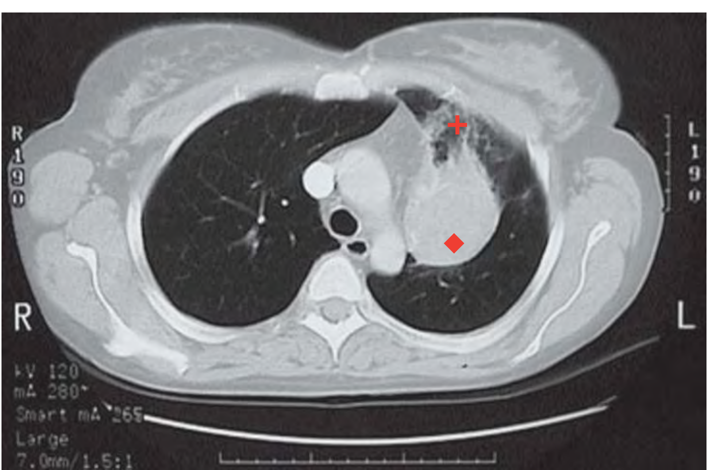


FIGURA 5-99 Carcinoma de células pequeñas, vista macroscópica

En este pulmón se observa un carcinoma anaplásico de células pequeñas *(oat cell carcinoma)* con localización central y diseminación extensa. La superficie de corte de este tumor ofrece un aspecto blando, lobulado y blanco-pardusco. Este tumor ha causado obstrucción del bronquio principal izquierdo y colapso del pulmón distal (atelectasia). Los carcinomas de células pequeñas son muy agresivos y a menudo metastatizan ampliamente antes de que el tumor primario alcance un gran tamaño. Estas neoplasias responden mejor a la quimioterapia que a la radioterapia o la cirugía, pero continúan teniendo un mal pronóstico. Los carcinomas de células pequeñas surgen casi exclusivamente en los fumadores.





FIGURAS 5-100 y 5-101 Carcinoma broncogénico, radiografía y TC

Aquí se muestra un carcinoma (◆) que ocupa el hilio del lóbulo pulmonar izquierdo y ha causado atelectasia postobstructiva (con desviación del mediastino hacia la izquierda) y neumonía lipoidea, caracterizada por un aspecto borroso (+) e infiltrados distales a la masa. Las neoplasias pulmonares primarias de localización central, como el carcinoma de células pequeñas, pueden producir estas complicaciones. En la TC torácica de la derecha se aprecia la misma masa hiliar y la neumonía lipoidea distal, con desviación del mediastino hacia la izquierda.

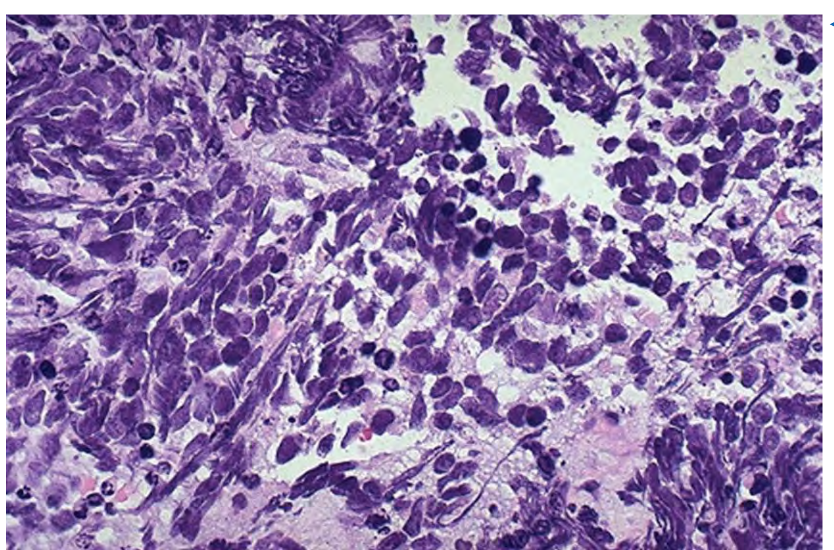


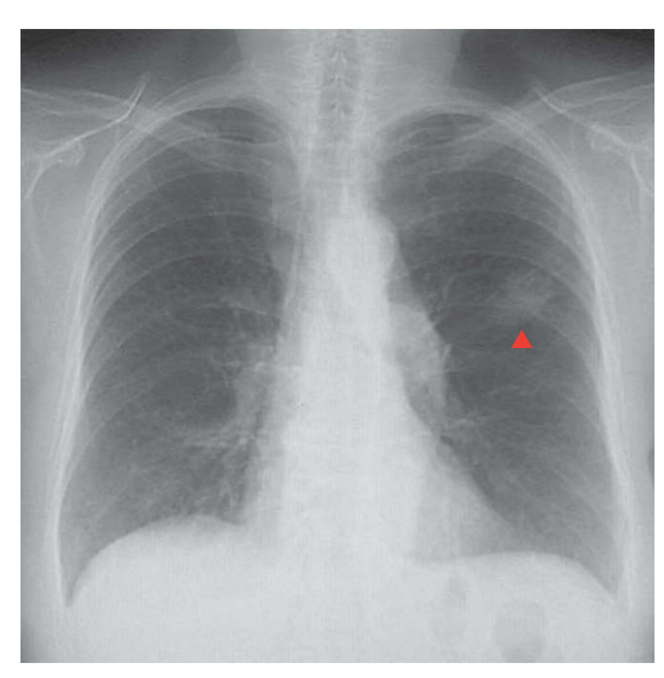
FIGURA 5-102 Carcinoma de células pequeñas, vista microscópica

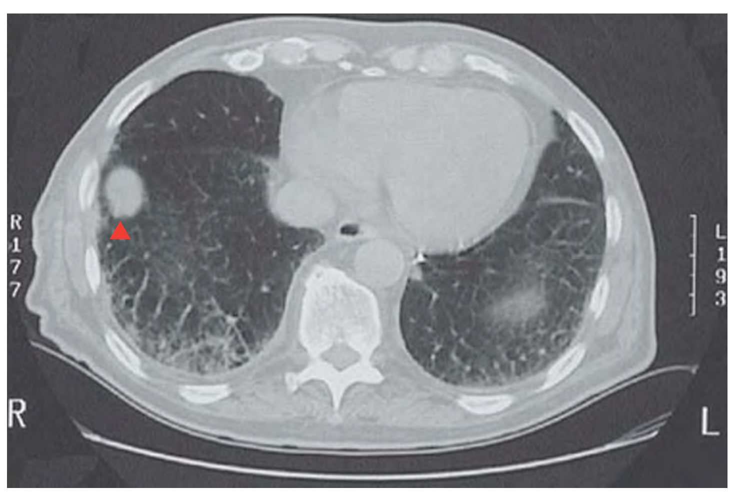
El patrón microscópico del carcinoma de células pequeñas *(oat cell carcinoma)* se caracteriza por pequeñas células azules oscuras con mínimo citoplasma (cociente núcleo-citoplasmático elevado) que se agrupan en sábanas. Las células con frecuencia presentan un «artefacto de aplastamiento» ocasionado por la manipulación de la muestra. A menudo hay mutaciones de los genes supresores tumorales *p53* y *RB* y del gen antiapoptótico *BCL2*. Los carcinomas de células pequeñas, que constituyen una forma muy maligna de tumor neuroendocrino, con frecuencia se asocian a síndromes paraneoplásicos de base hormonal. Dos de ellos son el síndrome de Cushing por producción ectópica de hormona adrenocorticotropa y la hiponatremia por secreción inapropiada de hormona antidiurética.



FIGURA 5-103 Adenocarcinoma, vista macroscópica

Obsérvese la localización periférica de esta masa en el pulmón izquierdo. Los adenocarcinomas y los carcinomas anaplásicos de células grandes suelen localizarse en la periferia del pulmón. El adenocarcinoma es el tipo de tumor pulmonar primario más frecuente en los no fumadores y los ex fumadores. Si esta neoplasia estuviese confinada al pulmón (estadio precoz), la resección tendría mayores posibilidades de ser curativa. El aspecto solitario de esta neoplasia sugiere que el tumor es primario y no metastásico.





FIGURAS 5-104 y 5-105 Adenocarcinoma, radiografía y TC

En esta radiografía de tórax de un no fumador se observa un adenocarcinoma periférico (▲). Los cánceres de pulmón son raros en los no fumadores pero, si ocurren, suelen ser adenocarcinomas. La TC torácica en modo de ventana pulmonar pone de manifiesto un adenocarcinoma en la periferia del pulmón derecho que fue extirpado fácilmente mediante una resección en cuña.

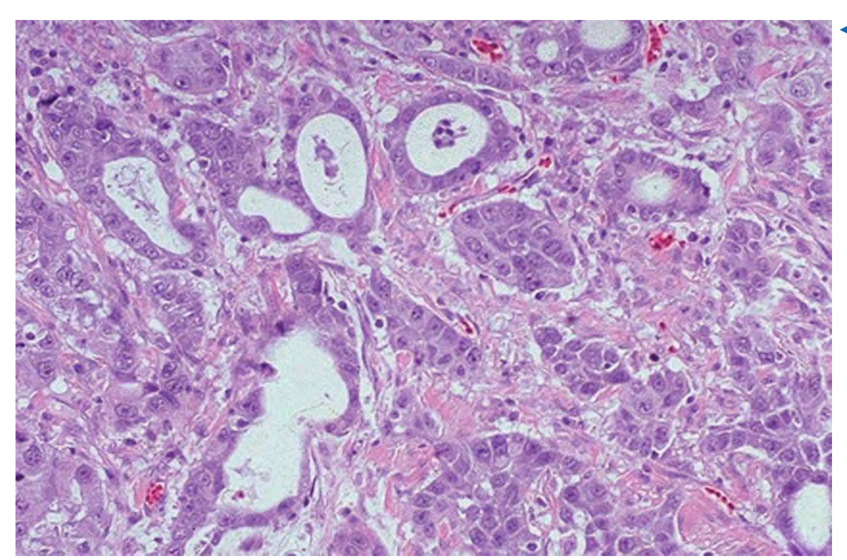


FIGURA 5-106 Adenocarcinoma, vista microscópica

Las estructuras glandulares formadas por esta neoplasia son compatibles con un adenocarcinoma moderadamente diferenciado. En el citoplasma de las células tumorales pueden hallarse gotas de mucina. A menudo hay nucléolos prominentes. Sin embargo, muchos carcinomas broncogénicos (incluyendo los adenocarcinomas) son pobremente diferenciados, lo que dificulta el diagnóstico del tipo celular. Desde el punto de vista terapéutico, la designación de carcinoma de células no pequeñas puede ser suficiente, dependiendo del estadio tumoral. Con frecuencia hay mutaciones de los genes *RB*, *p53* y *p16*. Las mutaciones del gen *K-RAS* son más frecuentes en los fumadores.



FIGURA 5-107 Carcinoma de células grandes, vista macroscópica

Esta masa pulmonar periférica en un paciente fumador (obsérvese el enfisema centroacinar) resultó ser un carcinoma anaplásico de células grandes. Este tipo de carcinoma broncogénico es pobremente diferenciado, sin que presente rasgos microscópicos de adenocarcinoma ni de carcinoma de células escamosas. Desde el punto de vista terapéutico, sigue siendo un carcinoma de células no pequeñas (como el adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas), para el que el estadio es el principal factor determinante de la terapia y el pronóstico.

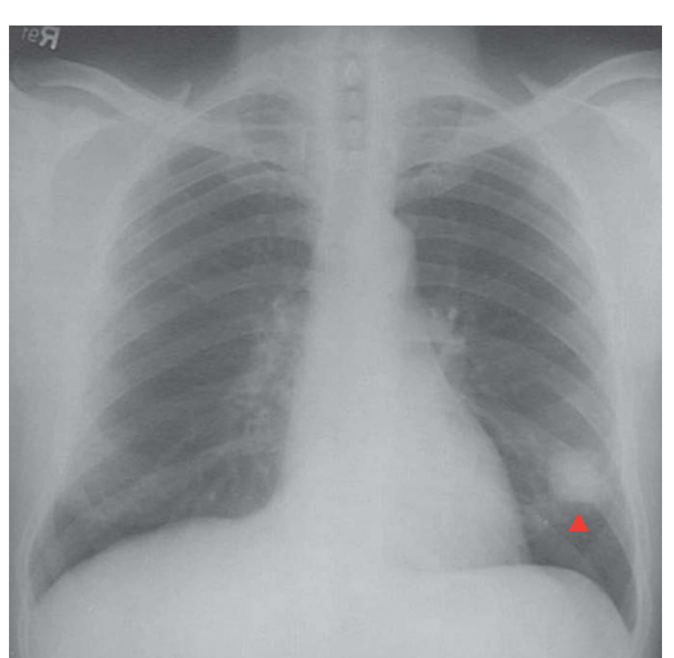


FIGURA 5-108 Carcinoma de células grandes, radiografía

En esta radiografía de tórax se observa una masa (▲) en el lóbulo inferior izquierdo, que al examen microscópico resultó ser un carcinoma de células no pequeñas, y más concretamente, un *carcinoma anaplásico de células grandes*. Los carcinomas de células grandes se ven con más frecuencia en los fumadores.

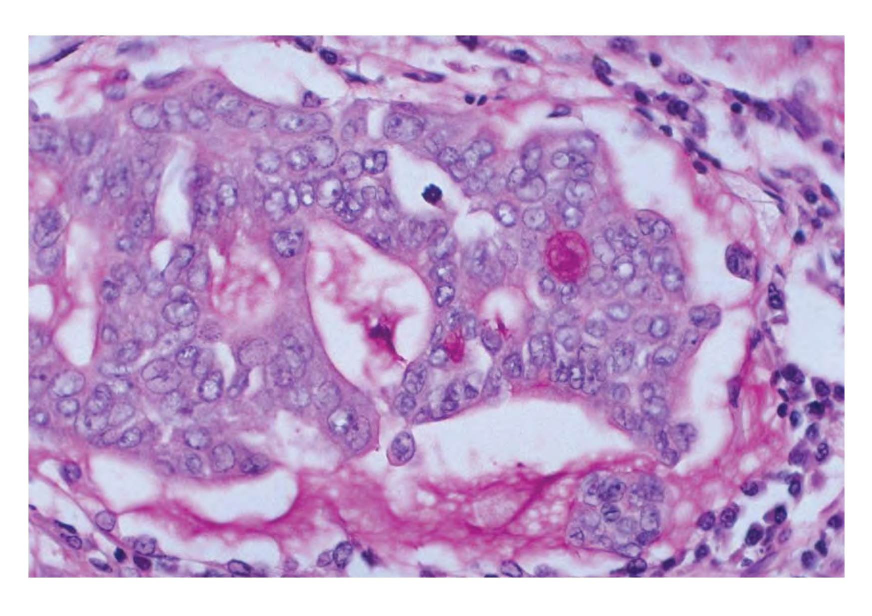


FIGURA 5-109 Carcinoma pobremente diferenciado, vista microscópica

El carcinoma de células grandes se distingue por la falta distintiva de diferenciación glandular o escamosa. Muchos de ellos probablemente son adenocarcinomas, o carcinomas de células escamosas que están tan pobremente diferenciados que es difícil determinar la célula de origen. Aquí se muestran, con la tinción de PAS, gotitas de mucina intracelular que sugieren adenocarcinoma. Los carcinomas pulmonares de células no pequeñas se asocian a síndromes paraneoplásicos con menor frecuencia que los carcinomas de células pequeñas. Otras manifestaciones extrapulmonares de carcinoma broncogénico incluyen el síndrome miasténico de Lambert-Eaton, acantosis *nigricans*, neuropatía periférica y osteoartropatía hipertrófica pulmonar.

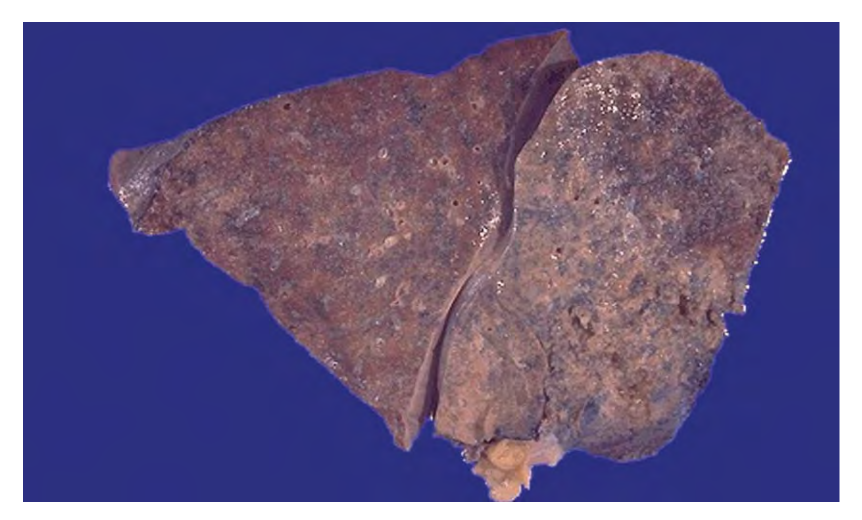
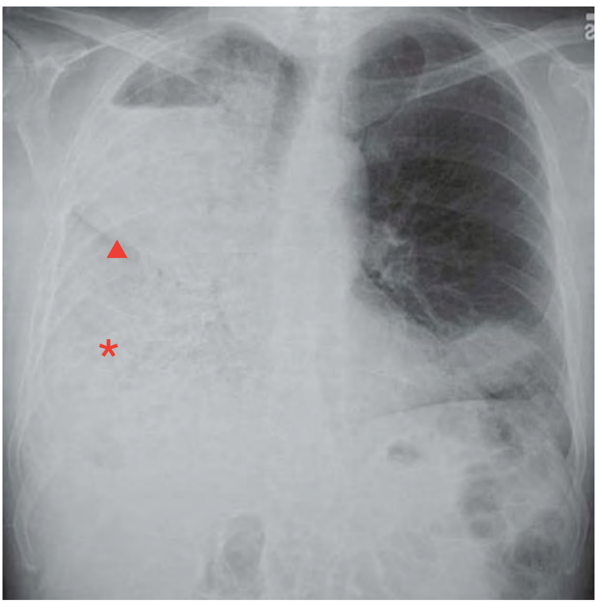
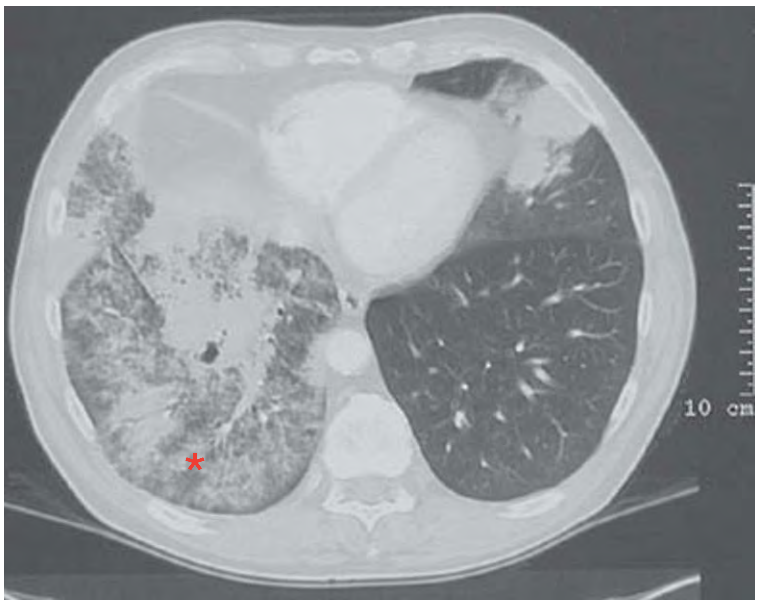


FIGURA 5-110 Carcinoma bronquioloalveolar, vista macroscópica

Se trata de una variante menos frecuente de carcinoma pulmonar, cuyo aspecto macroscópico (y radiológico) es el de un área menos bien definida que recuerda a una consolidación neumónica. Esta masa pobremente definida que afecta al lóbulo pulmonar situado a la derecha tiene un aspecto entre pardusco claro y grisáceo.





FIGURAS 5-111 y 5-112 Carcinoma bronquioloalveolar, radiografía y tomografía computarizada

La radiografía posteroanterior de tórax de la izquierda y la TC torácica de la derecha ponen de manifiesto un carcinoma bronquioloalveolar extenso que afecta a la mayor parte del pulmón derecho. La diseminación pulmonar extensa del tumor da lugar a un aspecto que recuerda al de las áreas de consolidación (*) presentes en las neumonías. Como puede verse a la izquierda, por encima de la neoplasia hay un derrame pleural loculado (▲).

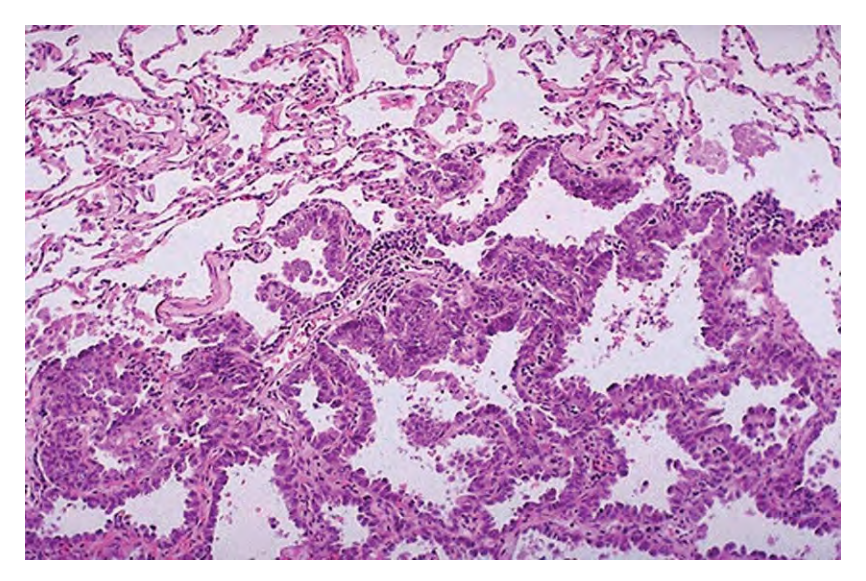


FIGURA 5-113 Carcinoma bronquioloalveolar, vista microscópica

El carcinoma bronquioloalveolar se compone de células cilíndricas que proliferan apoyándose en los septos alveolares. Estas células neoplásicas están bien diferenciadas. El carcinoma bronquioloalveolar, que es una forma de adenocarcinoma, en general tiene un pronóstico mejor que la mayoría de los otros cánceres primarios del pulmón, pero puede que no se detecte en un estadio inicial. Las variantes no mucinosas son habitualmente nódulos solitarios susceptibles de resección. Las variantes mucinosas tienden a diseminarse y formar tumores satélites o consolidaciones semejantes a las neumónicas.

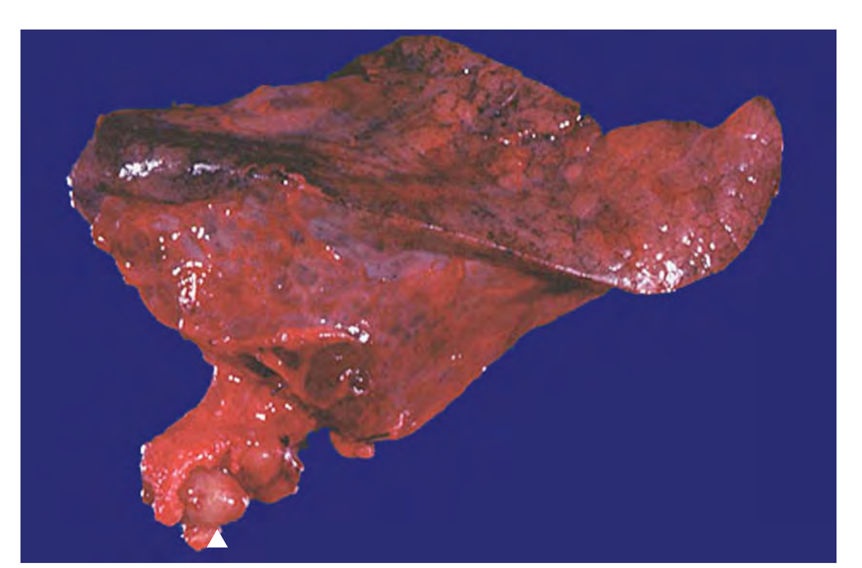


FIGURA 5-114 Carcinoide bronquial, vista macroscópica

Esta resección pulmonar fue necesaria debido a la presencia de un tumor carcinoide bronquial (▲) que provocó hemoptisis y obstrucción con atelectasia distal. Estas masas endobronquiales, de aspecto polipoideo y bien delimitadas, suelen afectar a los adultos jóvenes o de mediana edad. Su aparición no se relaciona con el tabaquismo. No son frecuentes. Constituyen una forma de tumor neuroendocrino que se origina en las células neuroendocrinas de la mucosa de las vías aéreas.

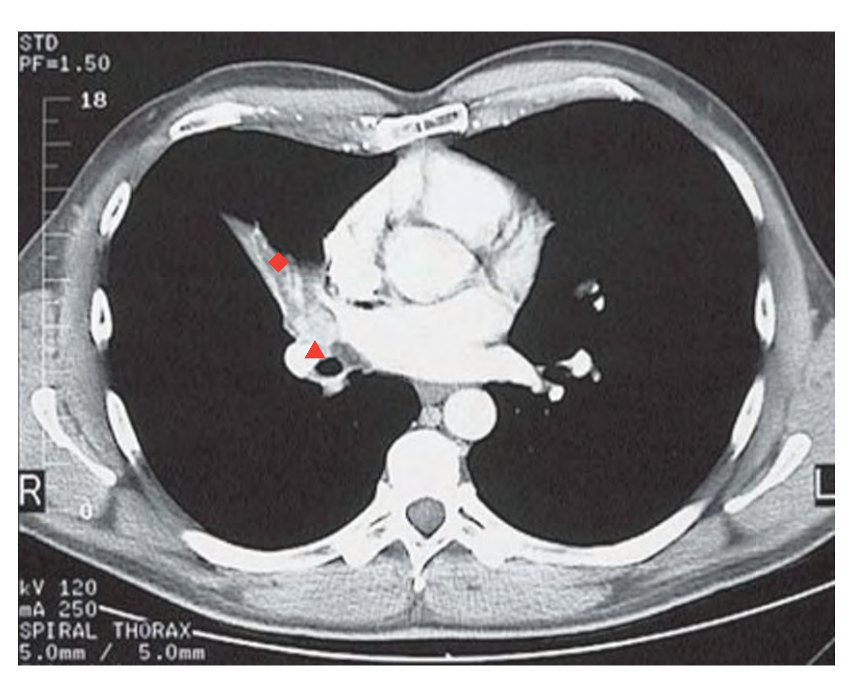


FIGURA 5-115 Carcinoide bronquial, tomografía computarizada

Esta TC torácica en modo de ventana ósea pone de manifiesto un tumor carcinoide bronquial (▲) que causa obstrucción y atelectasia (◆) del lóbulo medio derecho. Las manifestaciones clínicas características pueden incluir tos y hemoptisis. Estas lesiones altamente vascularizadas pueden sangrar de manera profusa durante la biopsia. Hay otros adenomas bronquiales que son neoplasias endobronquiales de bajo grado y pueden ser localmente invasivos e incluso metastatizar; entre ellos se encuentran los tumores adenoide-quísticos y mucoepidermoides.

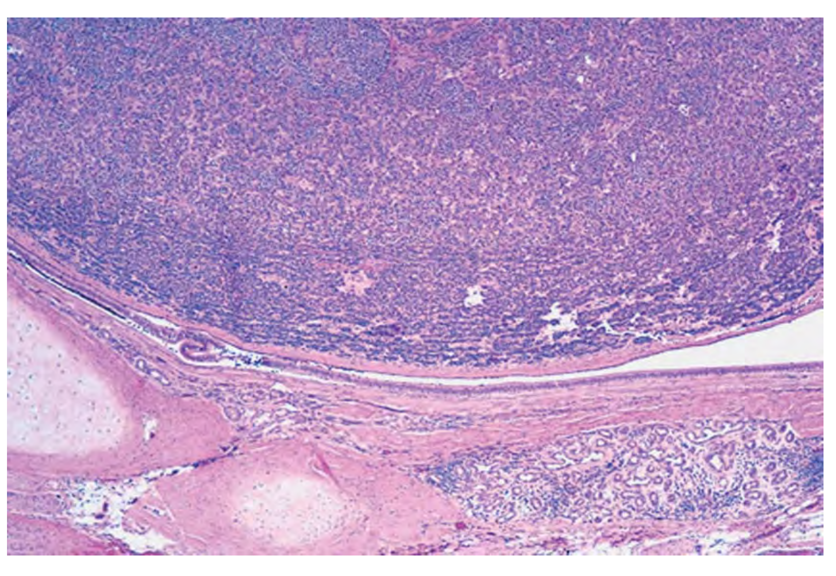


FIGURA 5-116 Carcinoide bronquial, vista microscópica

Aquí se muestra una masa bien circunscrita que surge de la pared bronquial y se compone de pequeñas células azules y uniformes que se disponen en sábanas y nidos. Puesto que estos tumores son de origen neuroendocrino, las tinciones inmunohistoquímicas pueden ser positivas para compuestos como la cromogranina, la serotonina y la enolasa neuronoespecífica. Este tumor carcinoide se considera la contrapartida benigna del carcinoma de células pequeñas, situándose ambos en extremos opuestos del espectro de los tumores neuroendocrinos del pulmón. Entre los dos extremos se hallan los carcinoides atípicos. Los carcinoides bronquiales suelen alcanzar un tamaño entre 1 y 2 cm antes de producir síntomas relacionados con obstrucción y hemorragia. Raramente producen efectos hormonales.



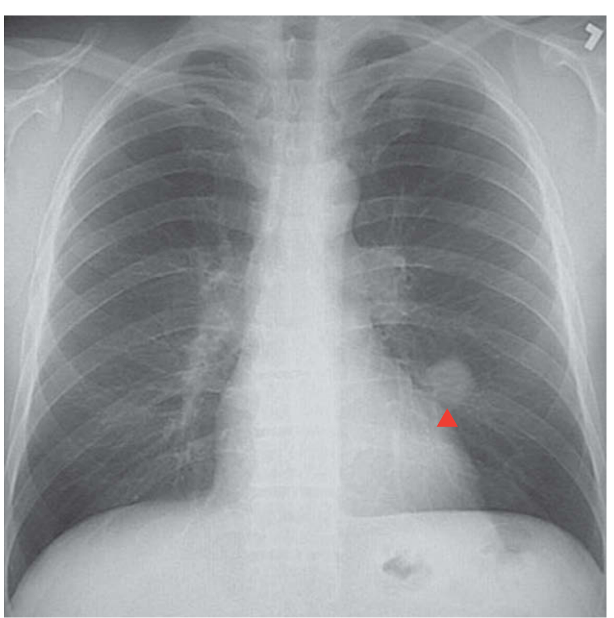


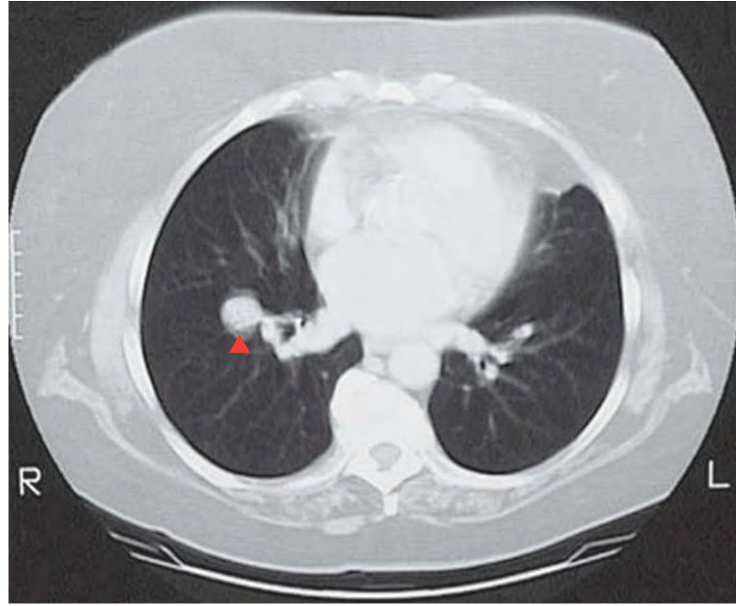
FIGURA 5-117 Hamartoma, vista macroscópica

Se muestran dos ejemplos de un tumor pulmonar benigno conocido como *hamartoma pulmonar*. En la Rx de tórax estas lesiones infrecuentes tienen un aspecto «en moneda» cuyo diagnóstico diferencial incluye granulomas y tumores malignos localizados. Son firmes y discretos, y a menudo contienen calcificaciones también visibles en la Rx. La mayoría son pequeños (<2 cm).

FIGURAS 5-118 y 5-119 Hamartoma, Rx y TC

La Rx posteroanterior de tórax de la izquierda pone de manifiesto una lesión en moneda (▲) que no aumentó significativamente de tamaño con el tiempo. A la derecha, la TC torácica en modo de ventana pulmonar muestra una pequeña masa redondeada (▲) en el pulmón derecho de este individuo corpulento. El diagnóstico diferencial incluye granulomas, carcinomas periféricos, metástasis solitarias y hamartomas. Esta masa resultó ser un hamartoma: un buen diagnóstico, aunque poco frecuente.





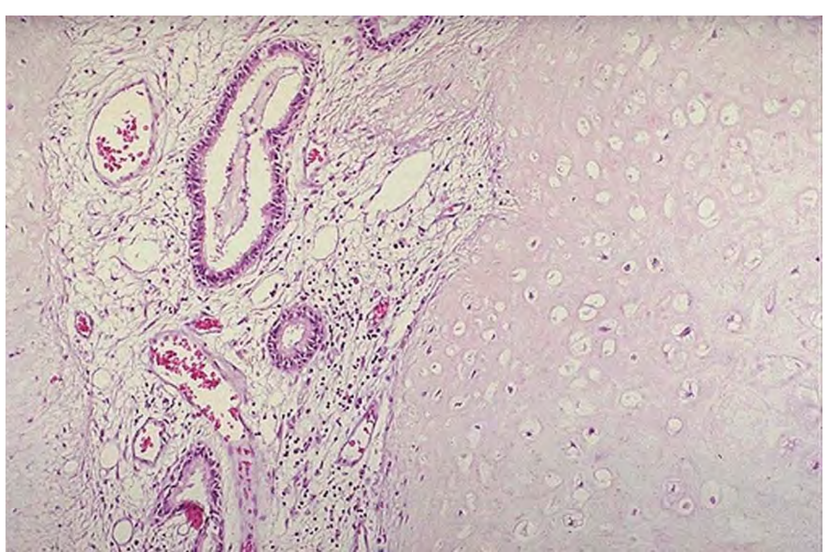
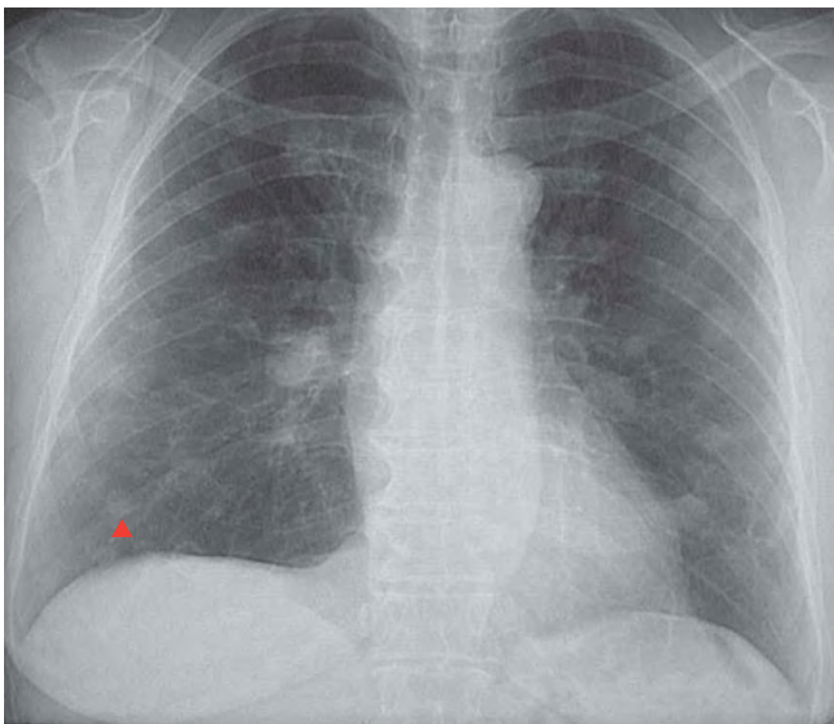


FIGURA 5-120 Hamartoma, vista microscópica

Desde el punto de vista microscópico, este hamartoma pulmonar se compone principalmente de elementos benignos: cartílago (a la derecha), que se halla mezclado con una estroma fibrovascular y glándulas bronquiales dispersas (a la izquierda). La naturaleza cartilaginosa de esta masa hace que rebote ante el empuje de la aguja de biopsia como si fuese una pelota de ping-pong. El hamartoma es una neoplasia compuesta de elementos tisulares normalmente presentes en ese órgano, pero que proliferan formando una masa desordenada.

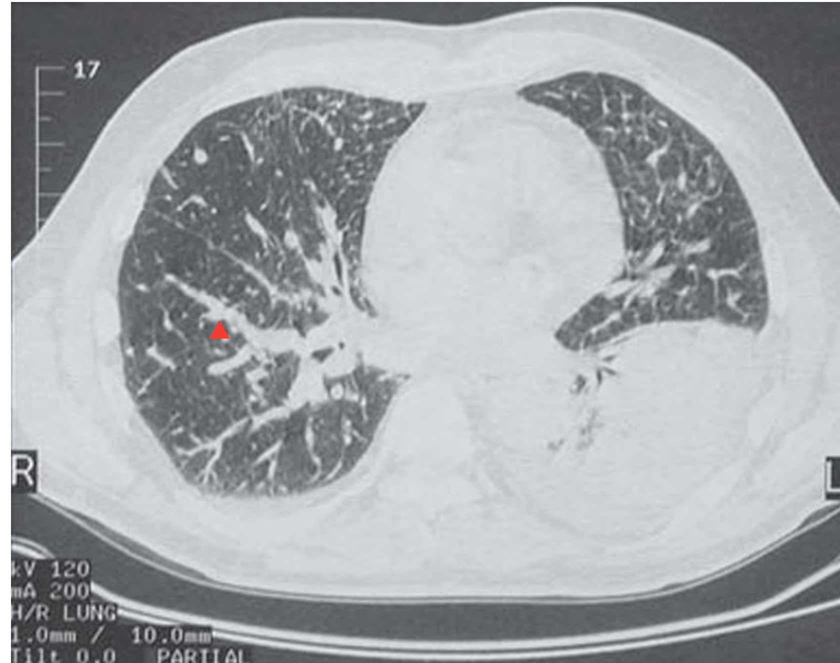




FIGURAS 5-121 y 5-122 Metástasis, vista macroscópica y radiografía

Aquí se muestran, en imagen macroscópica y radiografía posteroanterior de tórax, múltiples masas de tamaño variable (▲) dispersas por todos los campos pulmonares. Estos nódulos blanco-parduscos son característicos del carcinoma metastásico. Las metástasis a los pulmones son más frecuentes que incluso las neoplasias pulmonares primarias, simplemente porque son muchos los tumores que pueden metastatizar a los pulmones. Los ganglios linfáticos del hilio también contienen nódulos de carcinoma metastásico. Dichos nódulos a menudo se sitúan en la periferia y no causan obstrucción de las vías aéreas principales.





FIGURAS 5-123 y 5-124 Metástasis, vista macroscópica y tomografía computarizada

La superficie de corte del pulmón pone de manifiesto la trama intersticial acentuada (▲) y la presencia de nódulos en un caso de carcinoma metastásico linfangítico, que es uno de los patrones menos frecuentes de metástasis. La TC torácica pone de manifiesto un patrón difuso reticular y nodular de afectación por carcinoma metastásico que se disemina por los canales linfáticos del pulmón. También hay un gran derrame pleural maligno en la región inferior izquierda.

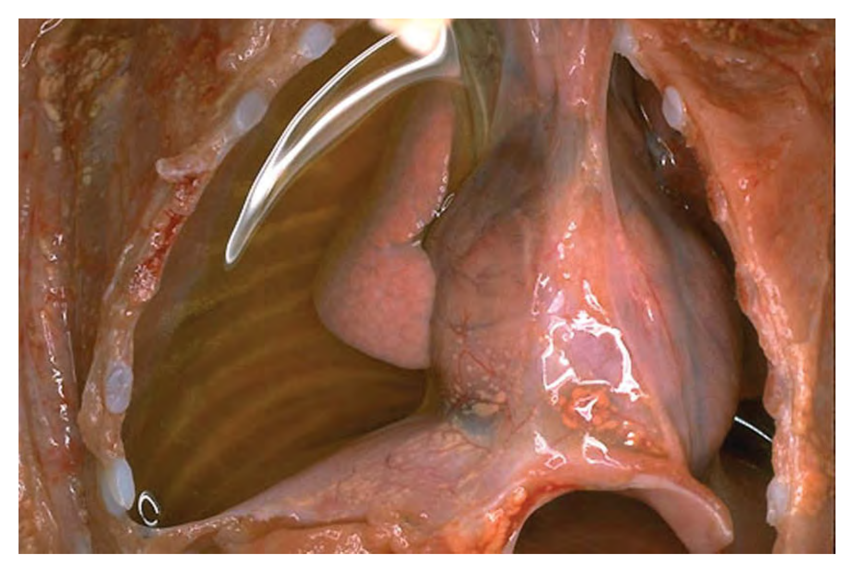


FIGURA 5-125 Derrame pleural seroso, vista macroscópica

Esta autopsia ofrece un ejemplo de acumulación de líquido en una cavidad corporal (derrame). Se trata de un derrame pleural derecho (en un niño). Obsérvese el aspecto claro y amarillo pálido del líquido. Es un derrame seroso. Las acumulaciones extravasculares de líquido pueden clasificarse de la siguiente manera:

Exudado. Acumulación extravascular de líquido que es rica en proteínas, células o ambas. El líquido tiene un aspecto macroscópico turbio.

Trasudado. Acumulación extravascular de líquido que es fundamentalmente un ultrafiltrado de plasma con pocas proteínas y pocas o ninguna células. El aspecto macroscópico del líquido es claro.

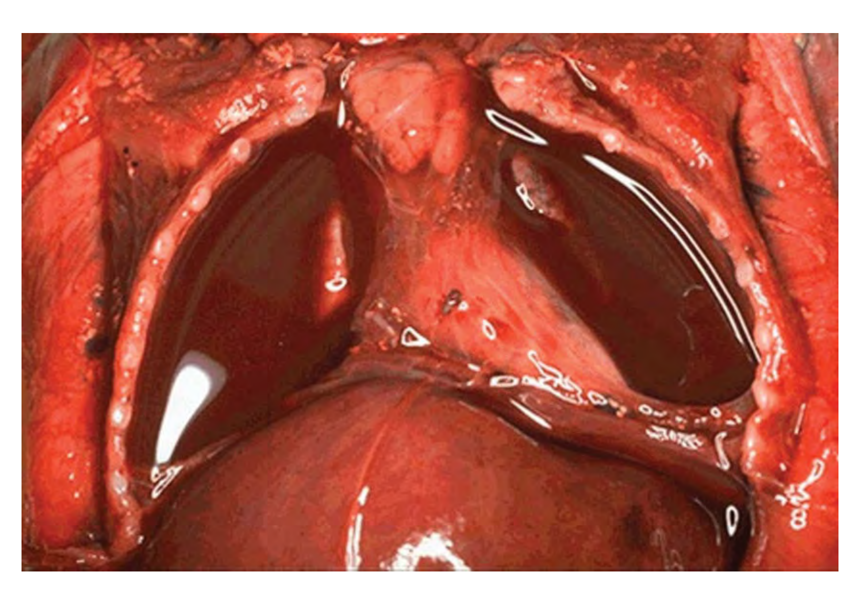


FIGURA 5-126 Derrame pleural serohemorrágico, vista macroscópica

Obsérvese cómo el líquido de las cavidades pleurales tiene un aspecto rojizo porque ha habido hemorragia en el derrame. Los derrames de las cavidades corporales pueden describirse de la siguiente manera:

Seroso. Trasudado con líquido de edema y pocas células.

Serohemorrágico. Derrame con hematíes.

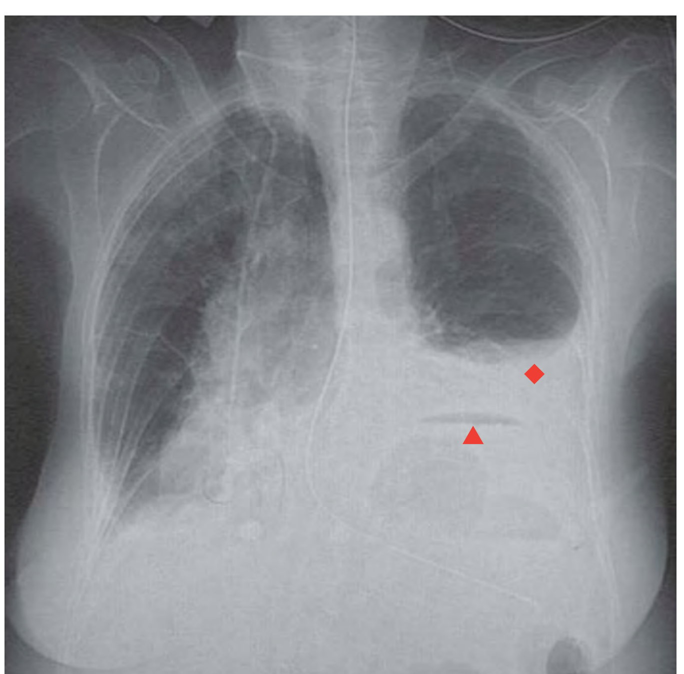
Fibrinoso (serofibrinoso). Las bandas de fibrina proceden de exudados ricos en proteínas.

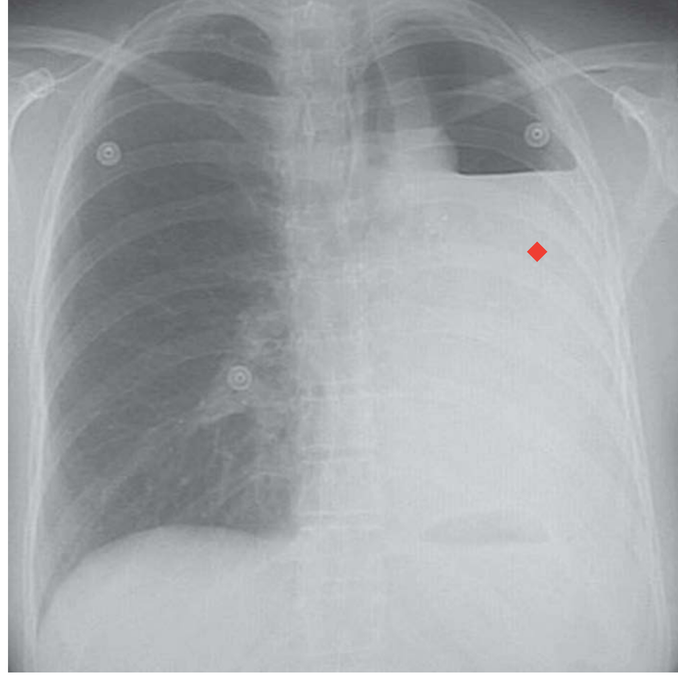
Purulento. Hay numerosos leucocitos polimorfonucleares (en el espacio pleural también se le llama *empiema*).



FIGURA 5-127 Quilotórax, vista macroscópica

La cavidad pleural derecha está repleta de líquido entre turbio amarillento y lechoso, que es característico del quilotórax. Éste es un proceso poco común en el que el líquido acumulado contiene numerosos glóbulos de grasa y pocas células, principalmente linfocitos. Los traumatismos penetrantes o la obstrucción del conducto torácico, en general, por una neoplasia primaria o metastásica, pueden provocar la formación de quilotórax. En este caso, un linfoma maligno con afectación de los vasos linfáticos del tórax y el abdomen produjo la acumulación de líquido quiloso. El pulmón derecho está muy atelectásico, debido a la compresión externa ejercida por la acumulación de líquido pleural.

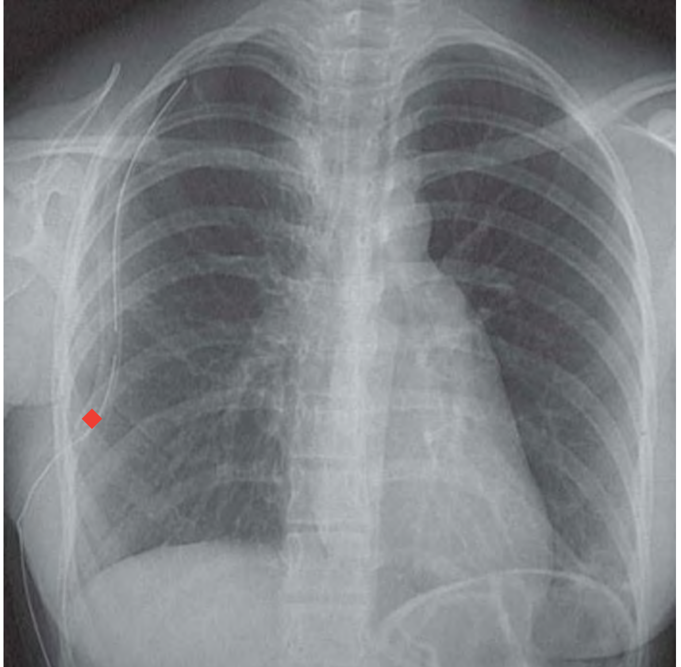




FIGURAS 5-128 y 5-129 Derrame pleural, radiografías

En la radiografía posteroanterior de tórax de la izquierda se observa líquido (◆) en la cavidad pleural izquierda en un paciente con carcinoma pulmonar que ha provocado obstrucción y neumonía. Se ve un nivel hidroaéreo (▲) en el estómago bajo la cúpula del diafragma izquierdo, que está mucho más alto que el derecho, en consonancia con la atelectasia del pulmón izquierdo. En la radiografía posteroanterior de tórax de la derecha se ve un gran derrame pleural (◆) que ocupa casi totalmente la cavidad torácica izquierda. Esta acumulación de líquido se produjo tras una neumonectomía izquierda.





FIGURAS 5-130 y 5-131 Neumotórax, radiografías

Estas radiografías posteroanteriores de tórax ponen de manifiesto un neumotórax derecho. Nótese el desplazamiento del corazón hacia la izquierda. El neumotórax se asocia a las lesiones penetrantes del tórax, la inflamación con rotura de un bronquio a la pleura, la rotura de una bulla enfisematosa o la ventilación con presión positiva. El escape de aire al espacio pleural colapsa el pulmón. Los ejemplos aquí mostrados son de neumotórax a tensión que desplaza el mediastino, al acumularse el aire en la cavidad torácica derecha como consecuencia de un efecto de válvula. En la radiografía de la derecha se observa un tubo torácico (◆) que se ha insertado para ayudar a expandir el pulmón.

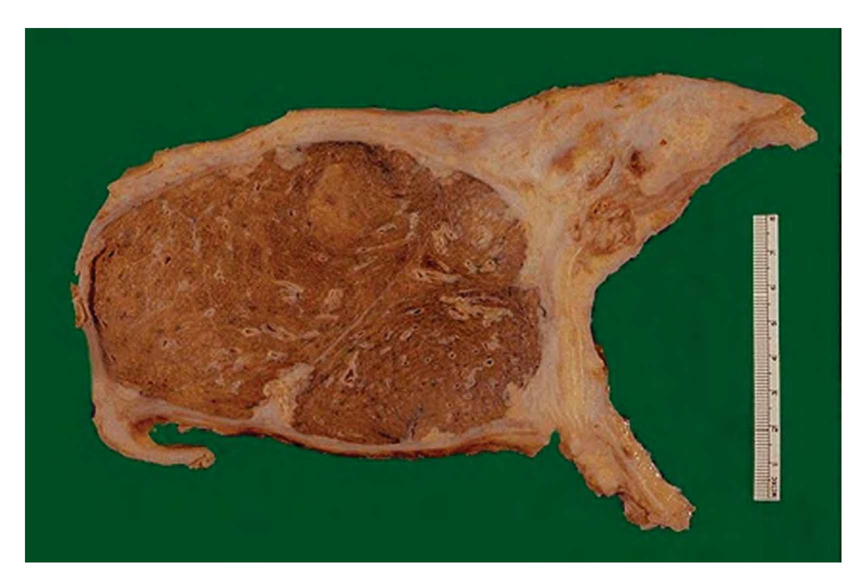


FIGURA 5-132 Mesotelioma maligno, vista macroscópica

Esta densa masa tumoral blanca que rodea al pulmón nace de la pleura visceral y es un mesotelioma maligno. Son tumores de gran tamaño que pueden ocupar toda la cavidad torácica. El factor de riesgo del mesotelioma es la exposición al asbesto. La asbestosis predispone con más frecuencia al carcinoma broncogénico, multiplicando el riesgo por cinco. El tabaquismo multiplica por diez el riesgo de cáncer de pulmón. Así pues, los fumadores con historia de exposición al asbesto tienen una probabilidad 50 veces más alta de desarrollar carcinoma broncogénico.

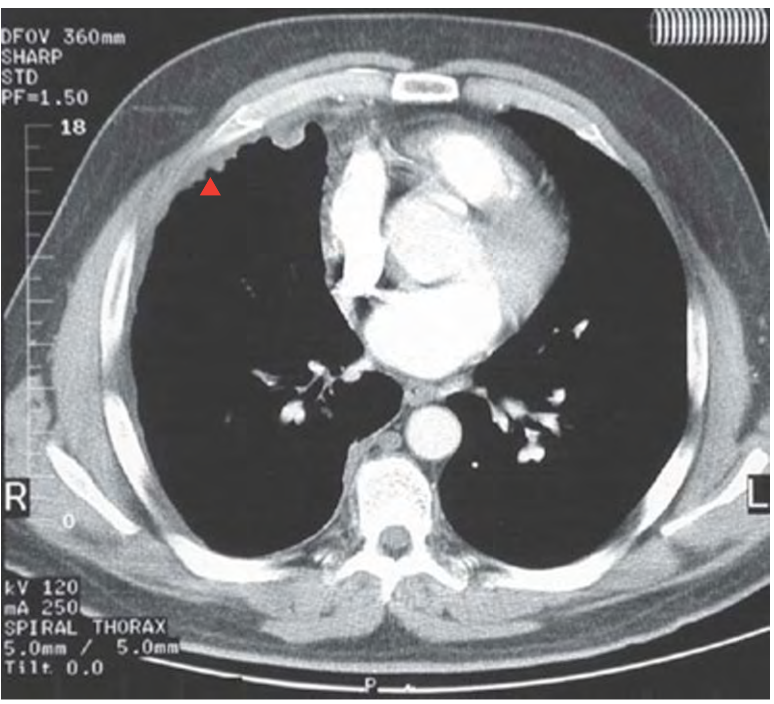


FIGURA 5-133 Mesotelioma maligno, tomografía computarizada

En esta TC torácica en modo de ventana ósea se observa un mesotelioma maligno que afecta a la pleura derecha, que presenta engrosamiento (▲) y nodularidad. Este engrosamiento puede ocultar las placas pleurales previas. La neoplasia se ve cerca de la base del pulmón. El mesotelioma puede aparecer de 25 a 45 años tras la exposición inicial al asbesto, y la cantidad y duración de la exposición inicial puede haber sido mínima. En casos de exposición muy significativa al asbesto, el pulmón adyacente puede tener fibrosis intersticial y hay numerosos cuerpos de asbesto (cuerpos ferruginosos) en el parénquima pulmonar.

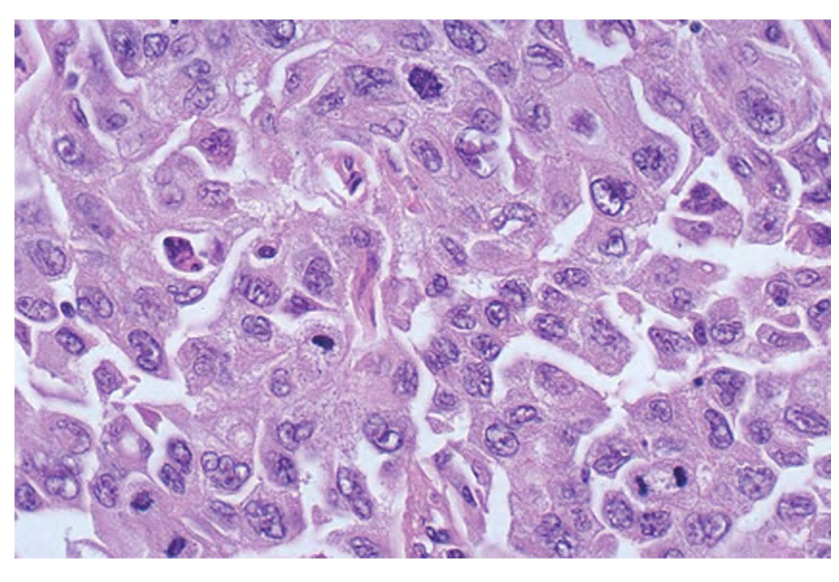


FIGURA 5-134 Mesotelioma maligno, vista microscópica

Los mesoteliomas tienen células fusiformes o células amplias y redondeadas que dan lugar a configuraciones de apariencia glandular. Con frecuencia hay anomalías citogenéticas, así como mutaciones de *p53*. Desde el punto de vista citológico, los mesoteliomas son difíciles de diagnosticar. Aquí se muestran a gran aumento las células epitelioides y redondeadas del mesotelioma maligno. Los mesoteliomas son raros, incluso en individuos con exposición al asbesto, y prácticamente nunca se ven en individuos que no hayan sufrido exposición al asbesto. Además de la pleura, otras localizaciones menos comunes de esta neoplasia son el peritoneo, el pericardio y la túnica testicular.

CAPÍTULO 6



Cabeza y cuello



FIGURA 6-1 Lengua normal, vista macroscópica

Aquí se muestran la lengua y la epiglotis vistas desde arriba. El abundante tejido linfoide submucoso (amígdala lingual) proporciona una superficie lobulada a la lengua posterior (◆). La pequeña muesca en la lengua posterior representa un foramen ciego vestigial (▲). La superficie de la lengua tiene papilas. Las papilas filiformes imparten una textura aterciopelada a la superficie dorsal (superior) y permiten la acción de lamer. Las papilas circunvaladas (+) se disponen en un patrón en «V» en la lengua posterior y tienen botones gustativos. Las papilas foliáceas se hallan en las caras posterolaterales y tienen botones gustativos. Las papilas fungiformes, que tienen una superficie redondeada y son no queratinizadas, imparten un patrón punteado rojizo al dorso de la lengua y también tienen botones gustativos.

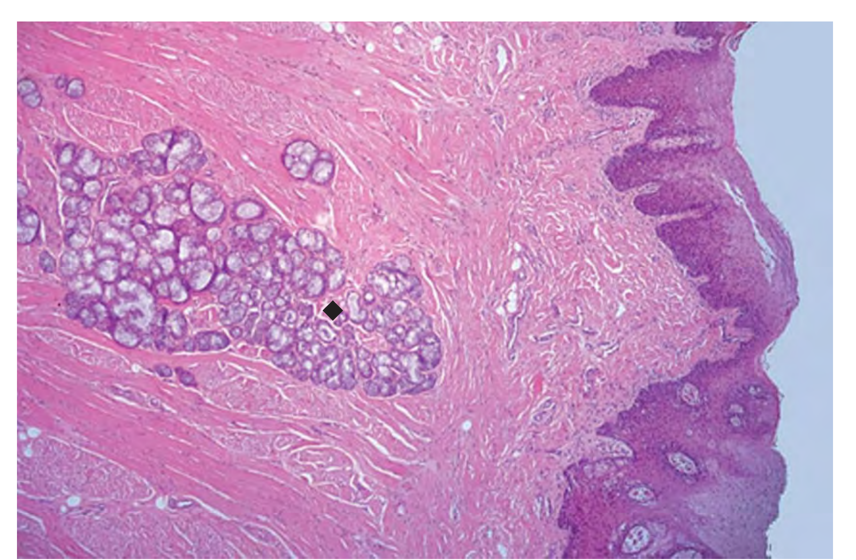


FIGURA 6-2 Lengua normal, vista microscópica

La lengua está cubierta de grueso epitelio escamoso estratificado. La mayor parte de la lengua está formada por el músculo geniogloso, cuyos haces, dispuestos en tres planos, permiten los movimientos en cualquier dirección. La mucosa escamosa se extiende por el suelo de la cavidad oral y se convierte en la encía en la base de los dientes. Las glándulas salivales menores (◆) se hallan dispersas por toda la lengua, aunque son más prominentes en la región posterior.

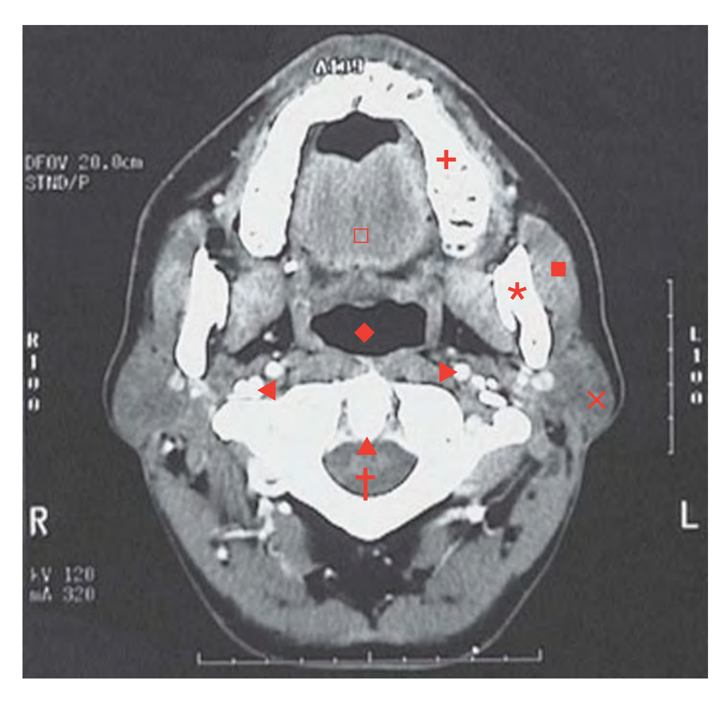


FIGURA 6-3 Cabeza normal, tomografía computarizada

En esta TC normal de la cabeza y cuello se aprecian las relaciones del maxilar (+) con los dientes y la nasofaringe (◆), la lengua (□), la rama mandibular (*), el músculo masetero (■), C2 y la apófisis odontoides (▲), el conducto vertebral (†), la vena yugular interna (▶), la arteria carótida interna (▶) y la glándula parótida (×).



FIGURA 6-4 Herpes labial, vista macroscópica

Esta pequeña lesión de herpes labial de la mucosa oral, situada en la cara interna del labio inferior, está producida por infección por el virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1). La mayoría de los adultos tienen antecedentes de infección por el VHS-1, que permanece latente y produce esta pequeña vesícula durante períodos de estrés, traumatismos locales o cambios ambientales como la exposición al frío. Esta vesícula puede romperse y producir una úlcera, que después puede infectarse de forma secundaria. Una lesión similar es el afta, que puede aparecer en situaciones de estrés, traumatismos locales o cambios hormonales, pero que no tiene una etiología infecciosa. Aproximadamente del 5 al 25% de la población ha tenido aftas, en particular durante la segunda década de la vida.

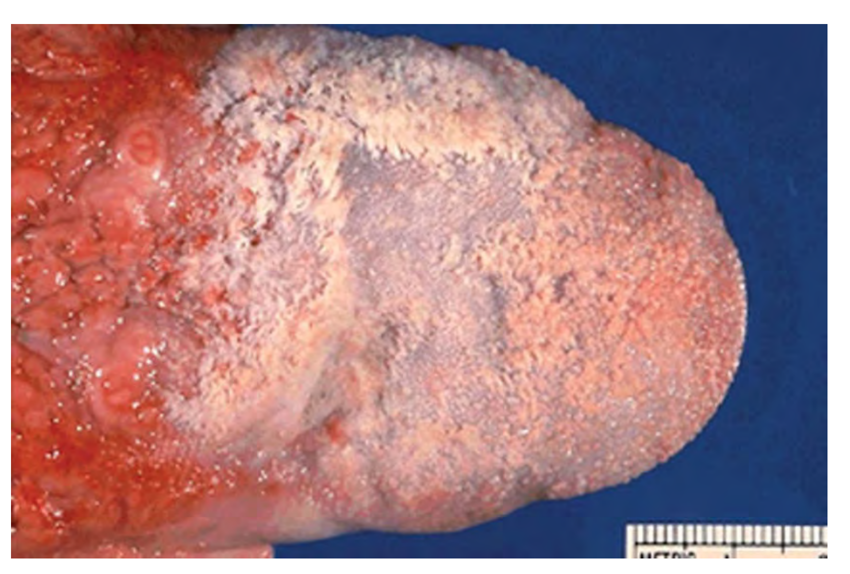


FIGURA 6-5 Candidiasis oral, vista macroscópica

La lengua está cubierta por una densa capa pardusca de organismos de *Candida* mezclados con un exudado fibrinopurulento, dando lugar a la forma seudomembranosa de candidiasis. Si se raspa esta capa, se pone de manifiesto la base eritematosa. *Candida albicans* es un comensal oral frecuente, presente en la mitad de la población, que en condiciones normales es mantenido a raya por la flora oral normal. La candidiasis oral afecta con más frecuencia a los individuos inmunodeprimidos.

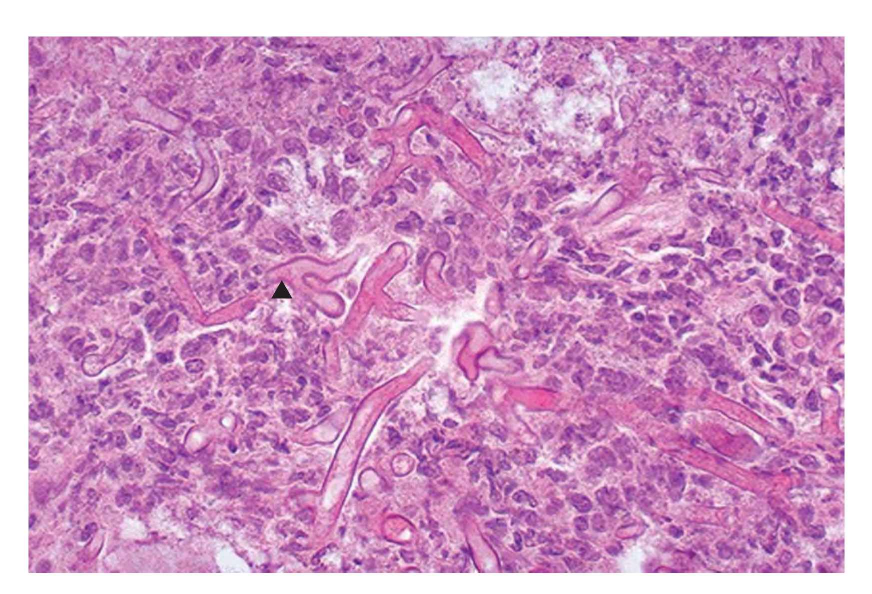


FIGURA 6-6 Mucormicosis (cigomicosis), vista microscópica

Obsérvense las hifas anchas y no septadas (▲) (de 6 a 50 μm de grosor) y la inflamación necrosante. La infección por *Mucor circinelloides* y los géneros relacionados *Rhizopus* y *Absidia* de los hongos sexuales «verdaderos» (cigomicetos) puede producir extensa invasión y necrosis de los tejidos. La inhalación de esporas atmosféricas por individuos inmunodeprimidos, en particular pacientes con diabetes mellitus y cetoacidosis, terapia corticosteroidea y neutropenia, puede producir infecciones nasofaríngeas, pulmonares y gastrointestinales. La propagación de estos organismos a la órbita y la cavidad intracraneal (mucormicosis rinocerebral) es una temida complicación.

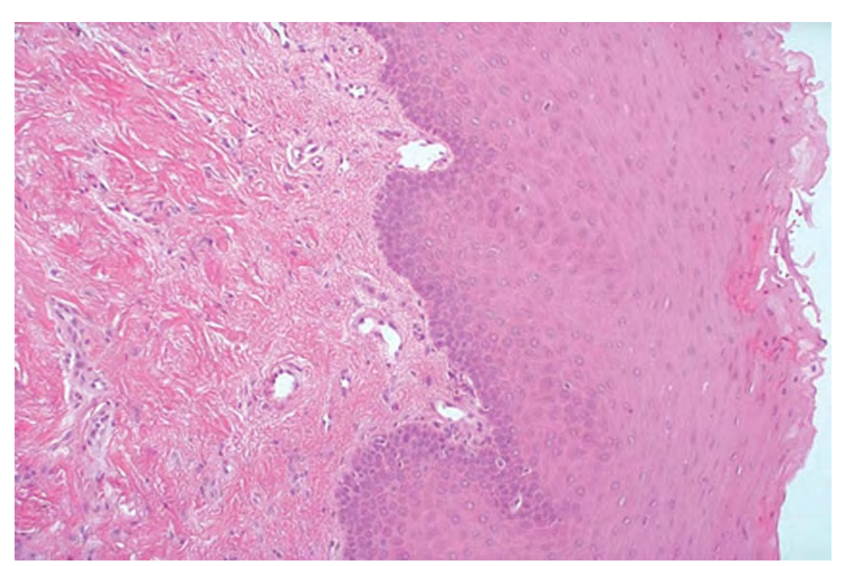


FIGURA 6-7 Leucoplaquia, vista microscópica

En esta lesión de la mucosa oral, el epitelio escamoso se encuentra engrosado (acantótico), proporcionando un aspecto macroscópico en placa blanca (leucoplaquia) a la superficie de la mucosa oral. Además, en la submucosa subyacente hay depósito aumentado de colágeno, por lo que puede hacerse el diagnóstico de fibroma de irritación en este paciente con prótesis dentales mal ajustadas. Aunque aquí no se ve atipia celular, la leucoplaquia persistente puede ser precursora de atipia y carcinoma escamoso. Además de la irritación mecánica, el tabaquismo, el alcohol y el areca pueden predisponer a la leucoplaquia. Las áreas de epitelio rojo y erosionado son indicativas de eritroplaquia, que tiene un riesgo más elevado de transformación maligna.

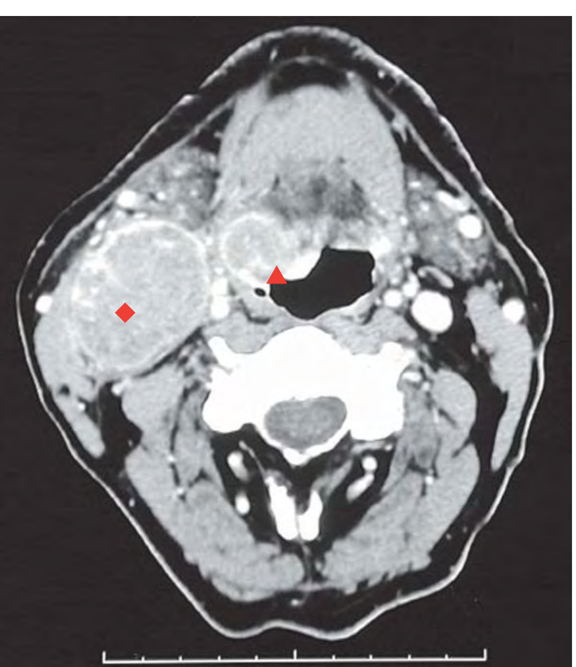


FIGURA 6-8 Carcinoma de células escamosas, tomografía computarizada

Aquí se muestra una masa prominente (▲) que afecta a la base posterior derecha de la lengua en la región de la amígdala lingual. En la vecindad hay una gran masa confluente de ganglios linfáticos con metástasis (◆). La cavidad oral, suelo de la boca, lengua y paladar blando son las localizaciones en las que se origina con más frecuencia el carcinoma escamoso, pudiendo haber lesiones múltiples. Las metástasis a distancia pueden afectar a los pulmones, hígado y médula ósea. Los factores de riesgo principales son el uso del tabaco (en particular, productos del tabaco «sin humo») y el abuso del alcohol. La incidencia de los cánceres de la cavidad oral es más alta en las regiones donde es popular masticar areca. La mitad de los cánceres orofaríngeos se asocian a la infección por el papilomavirus humano. La irritación crónica de la mucosa por traumatismo o infección pueden inducir el proceso neoplásico. Aproximadamente el 95% de los carcinomas primarios de cabeza y cuello son carcinomas de células escamosas, y éstos constituyen en la actualidad la sexta neoplasia maligna más frecuente del mundo. Son comunes las mutaciones de los genes supresores tumorales *p16* y *p53*. La progresión del tumor a menudo se acompaña de amplificación y sobreexpresión de ciclina D1.

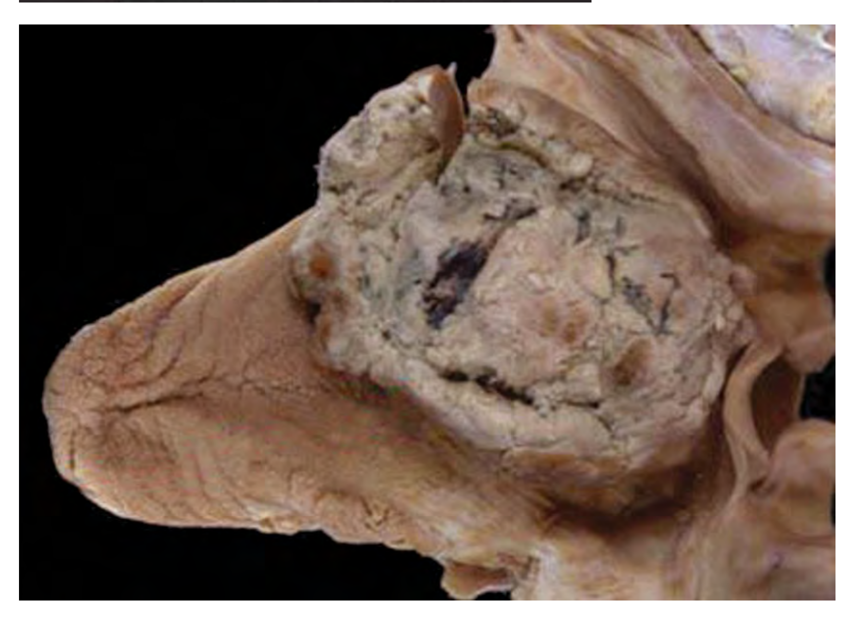
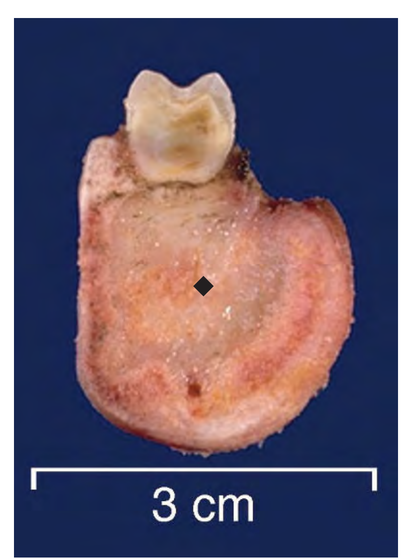
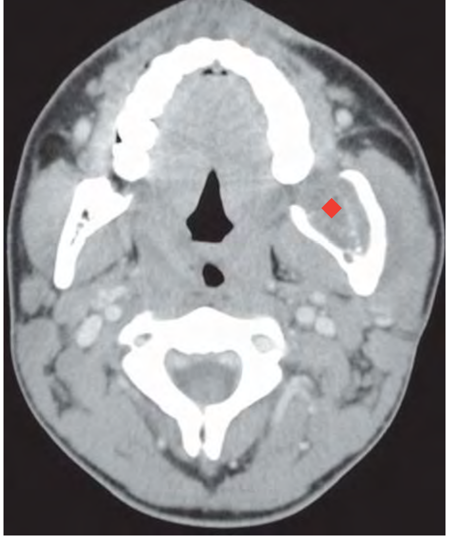


FIGURA 6-9 Carcinoma de células escamosas de la lengua, vista macroscópica

La gran masa fungiforme que aquí se muestra afecta a la lengua posterior derecha y tiene una ulceración superficial extensa. Esta gran masa produjo disfagia y caquexia progresiva. Los carcinomas de células escamosas pueden progresar desde lesiones *in situ* a lesiones invasivas en un período de tiempo que puede ir desde meses hasta años. Las lesiones pequeñas, descubiertas en sus inicios, presentan un estadio bajo, se extirpan con más facilidad y tienen mejor pronóstico, pero la mayoría de estos cánceres orofaríngeos se descubren en un estadio avanzado.





FIGURAS 6-10 y 6-11 Ameloblastoma, vista macroscópica y tomografía computarizada

A la izquierda, una sección coronal de un segmento de mandíbula resecado pone de manifiesto una masa (◆) situada bajo un diente. Esta lesión es de crecimiento lento y localmente invasiva, pero tiene un curso benigno en la mayoría de los casos. En la TC de la cabeza en «ventana de partes blandas» se aprecia una masa (◆) que expande la rama mandibular izquierda de un adolescente. El patrón histológico del ameloblastoma imita al órgano del esmalte de los dientes. Otras neoplasias con un aspecto histológico relacionado son el craneofaringioma de la silla turca y el adamantinoma de los huesos largos.



FIGURA 6-12 Absceso odontogénico, tomografía computarizada

En esta TC de la cabeza se observa un absceso odontogénico (◆) que afecta al primer molar de la mandíbula izquierda. La falta de higiene dental puede producir complicaciones graves derivadas de las caries dentales. Una vez atravesado el esmalte dental, la infección puede alcanzar la pulpa interna y propagarse a lo largo de la raíz hasta el alvéolo dentario y el hueso de la mandíbula o el maxilar. Una medida de la salud de una sociedad es el nivel de higiene dental.

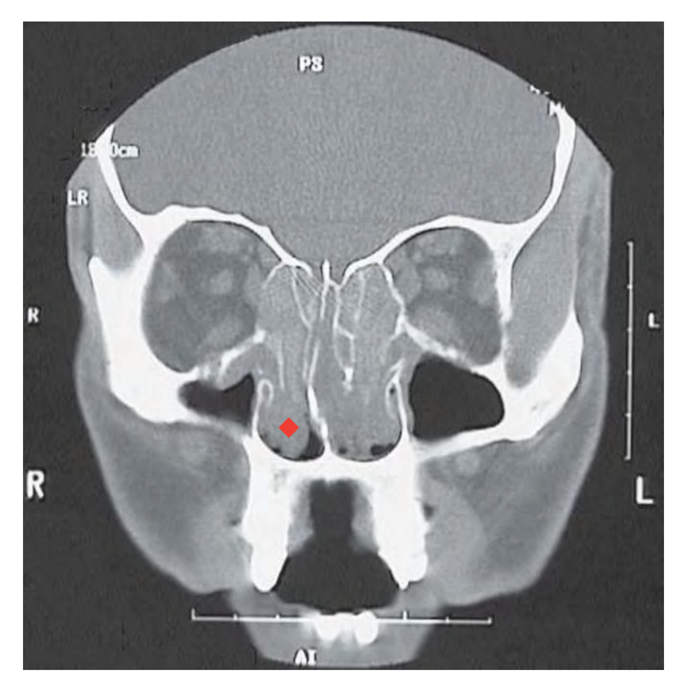


FIGURA 6-13 Pólipos nasales, tomografía computarizada

Hay densidades lobuladas de partes blandas (◆) en la cavidad nasal, con extensión a los senos paranasales. Se trata de pólipos nasales inflamatorios, o alérgicos. Aunque son benignos, pueden obstruir los conductos nasales y producir molestias por dificultades de la respiración y efecto de masa. Los pólipos se inician como inflamación local con áreas de edema y aumento del tamaño de los cornetes. Los pacientes con estos pólipos pueden tener una historia de rinitis alérgica, o «fiebre del heno», por reactividad inflamatoria aumentada, con hipersensibilidad de tipo I a alérgenos como el polen. Los alérgenos se unen a la inmunoglobulina E (IgE) de las células cebadas, produciendo desgranulación con liberación inmediata de aminas vasoactivas como la histamina, que causan vasodilatación y exudación de líquido. Asimismo, las células cebadas sintetizan metabolitos del ácido araquidónico como las prostaglandinas, que producen más vasodilatación. Las citocinas de las células cebadas, como el factor de necrosis tumoral y la interleucina-4, atraen neutrófilos y eosinófilos. Sin embargo, tan sólo aproximadamente el 0,5% de los individuos atópicos desarrollan pólipos nasales. Los pólipos pueden alcanzar de 3 a 4 cm de longitud y producir obstrucción de la vía aérea nasal.

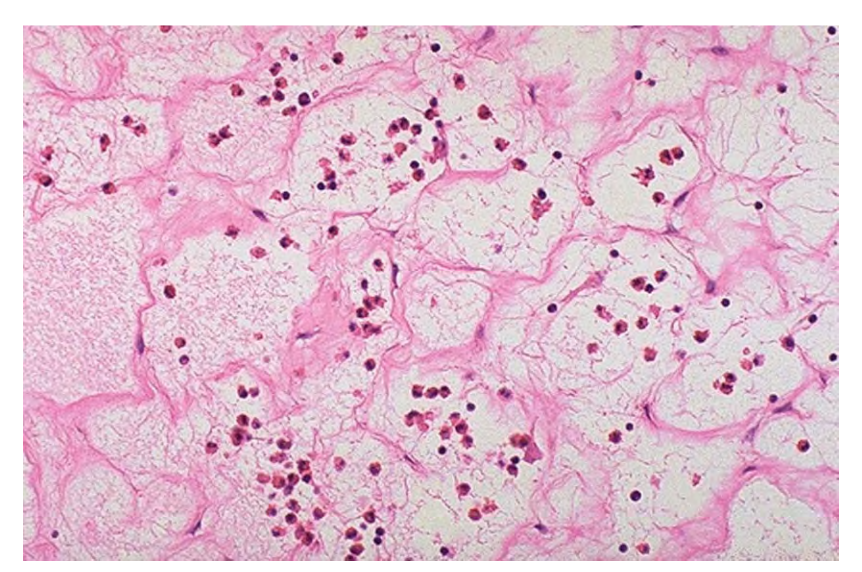


FIGURA 6-14 Pólipo nasal alérgico, vista microscópica

Los ataques recurrentes de rinitis pueden causar el desarrollo de pólipos nasales, que pueden ser múltiples y medir entre pocos milímetros y varios centímetros. Los pólipos están revestidos por mucosa respiratoria, bajo la cual hay una estroma edematosa con células inflamatorias, incluyendo eosinófilos, que pueden ser características de las respuestas inflamatorias alérgicas. Sin embargo, también pueden verse neutrófilos, células plasmáticas y agregados ocasionales de linfocitos. Estos pólipos son raros en los niños y se ven con más frecuencia en individuos mayores de 30 años. A veces se erosionan y se infectan de forma secundaria. Estos pólipos pueden extirparse.



FIGURA 6-15 Angiofibroma nasofaríngeo, tomografía computarizada

Esta TC pone de manifiesto un angiofibroma (◆) que ocupa y expande la cavidad nasal izquierda. Los senos maxilares no están afectados. Esta lesión puede causar hemorragia y obstrucción nasal y, a veces, proptosis o deformidad facial. Los angiofibromas se localizan en la nasofaringe posterior o lateral, son infrecuentes y casi siempre se ven en hombres adolescentes. Aunque sean circunscritos, pueden invadir lentamente el hueso adyacente, las cavidades nasales, los senos paranasales y las órbitas. Las masas de mayor tamaño pueden extenderse incluso al interior de la cavidad craneal.

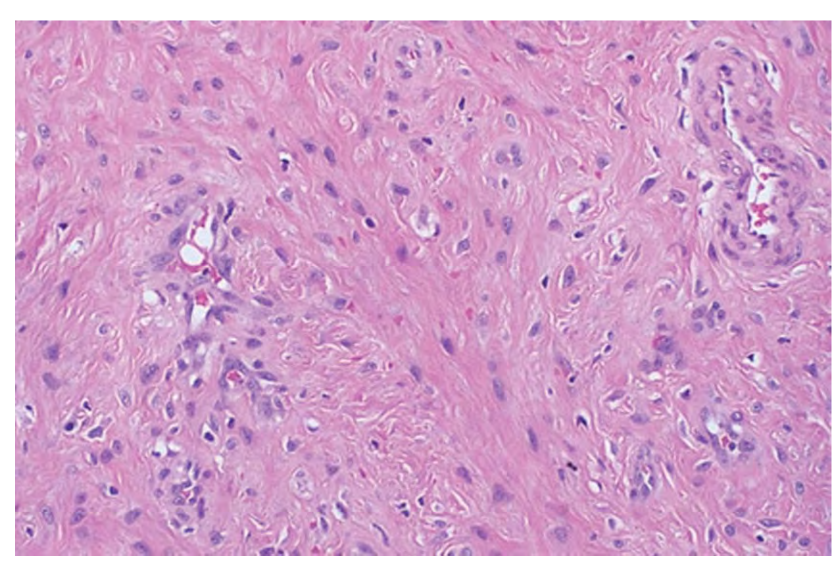
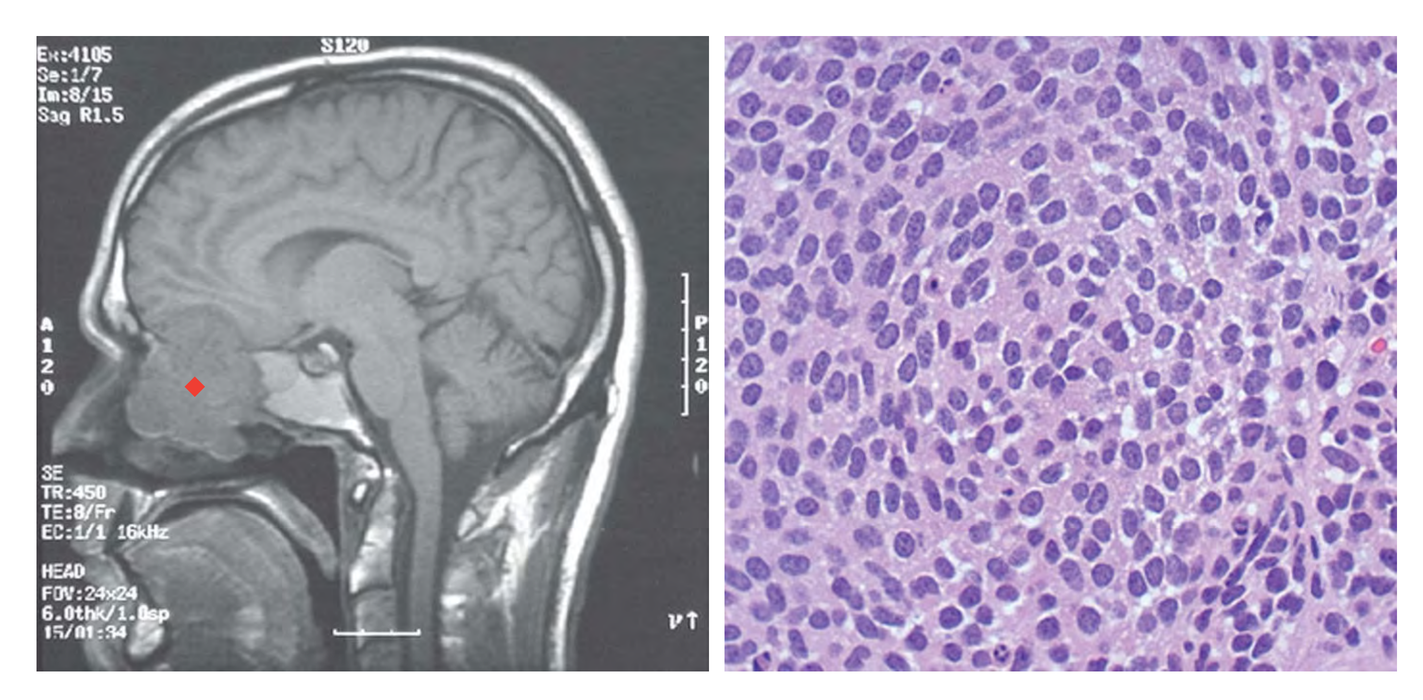


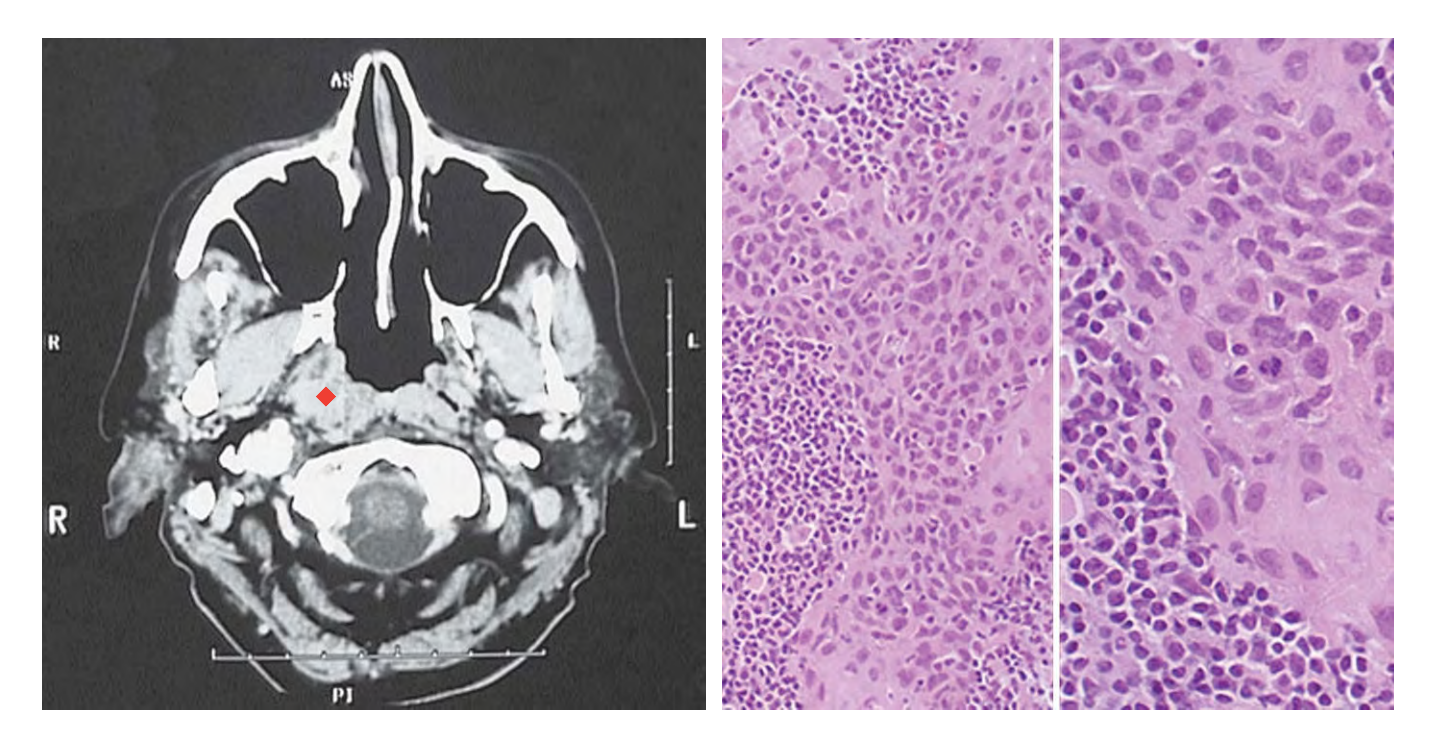
FIGURA 6-16 Angiofibroma nasofaríngeo, vista microscópica

El angiofibroma nasal es benigno desde el punto de vista histológico, pero puede bloquear los conductos nasales, erosionar las estructuras adyacentes, ulcerarse y sangrar. El tumor se compone de una estroma fibrosa con fibroblastos y capilares dispersos.



FIGURAS 6-17 y 6-18 Neuroblastoma olfatorio, resonancia magnética y vista microscópica

En la RM sagital de la izquierda se observa un neuroblastoma olfatorio (◆) (también conocido como *tumor primitivo neuroectodérmico*, o PNET) que ocupa la región nasofaríngea, erosiona la lámina orbitaria y se extiende al lóbulo frontal inferior. Puede causar obstrucción nasal unilateral, epistaxis, cefaleas y alteraciones visuales. A la derecha, el examen microscópico permite comprobar que esta neoplasia se compone de sábanas de células pequeñas azules primitivas. Estas lesiones tienen una tendencia a la invasión local y a metastatizar por vía hematógena.



FIGURAS 6-19 y 6-20 Carcinoma nasofaríngeo, tomografía computarizada y vista microscópica

En esta TC con contraste de la cabeza se observa una masa de 3 cm (◆) a la derecha, que se sitúa entre la apófisis pterigoides (anterior) y el espacio paravertebral y la carótida derecha (posterior). Estos carcinomas tienen rasgos de carcinoma de células escamosas con un componente linfoide prominente. Muchos casos se asocian a la infección por el virus de Epstein-Barr. El tumor a menudo infiltra localmente las órbitas e incluso la cavidad craneal. Las metástasis afectan con más frecuencia a los ganglios linfáticos cervicales.

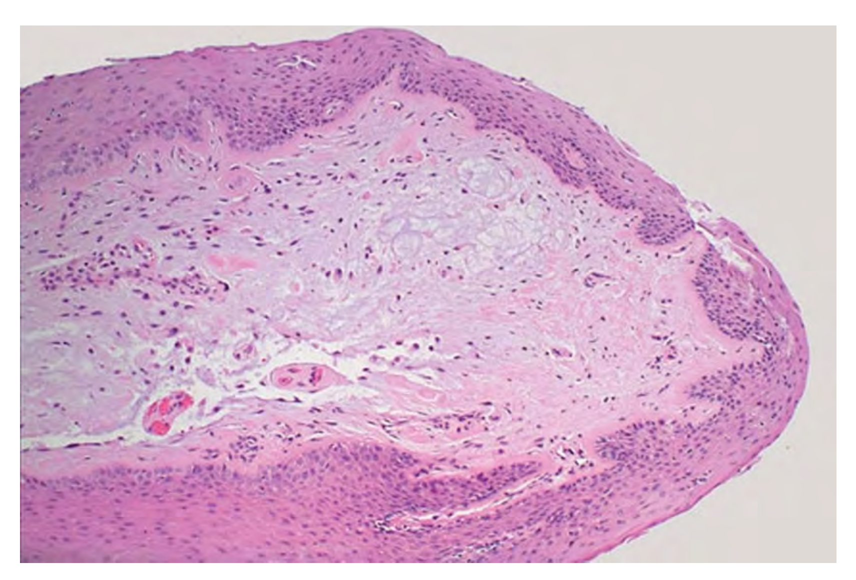


FIGURA 6-21 Nódulo laríngeo, vista microscópica

Este nódulo laríngeo, también conocido como *nódulo reactivo* o *pólipo laríngeo*, afecta con más frecuencia a individuos que abusan de la voz (p. ej., el «nódulo del cantante») o que son fumadores. De forma característica, estas lesiones polipoideas nacen en la cuerda vocal verdadera y están revestidas por epitelio escamoso estratificado no queratinizado, que rodea a la submucosa edematosa. El epitelio puede ser hiperqueratósico o hiperplásico. El nódulo puede producir ronquera o un cambio en el carácter de la voz, pero es muy improbable que evolucione a malignidad. Los nódulos de mayor tamaño (hasta 1 cm) pueden ulcerarse.



FIGURA 6-22 Carcinoma laríngeo, vista macroscópica

Aquí se muestra la región de la lengua (a la derecha) y la tráquea superior (a la izquierda). Un carcinoma de células escamosas de gran tamaño, con aspecto fungiforme, se extiende desde la laringe hasta la epiglotis y erosiona una parte de la epiglotis derecha. Estas masas de gran tamaño pueden presentarse con ronquera, tos y disfagia. Las lesiones más avanzadas pueden ulcerarse y producir hemoptisis. Con frecuencia hay metástasis a los ganglios linfáticos locales, produciéndose linfadenopatías no dolorosas. La mayoría de los casos se relacionan con el tabaco y el alcohol. Las lesiones precursoras comienzan con hiperplasia epitelial que progresa a displasia, pero estas lesiones iniciales a menudo son asintomáticas.

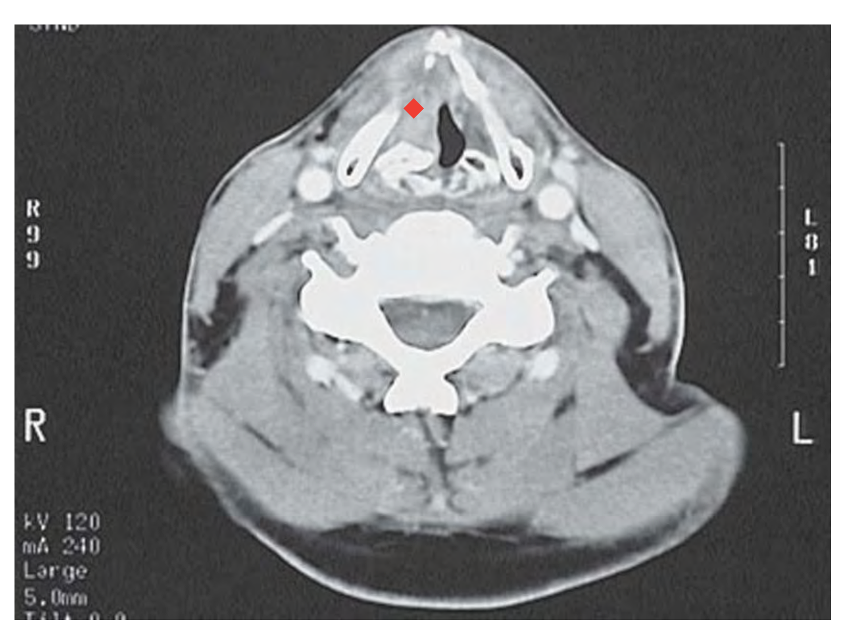


FIGURA 6-23 Carcinoma laríngeo, tomografía computarizada

En esta TC de la región media del cuello se observa un engrosamiento irregular (◆) de la cuerda vocal derecha, que corresponde a un carcinoma de células escamosas. Este carcinoma invade lateralmente la región del hueso hioides a la derecha, lo que indica un peor pronóstico ya que la lesión es extrínseca a la laringe. Las lesiones intrínsecas, confinadas a la laringe, tienen un mejor pronóstico. La resección puede acompañarse de radioterapia y quimioterapia para erradicar o controlar la enfermedad.

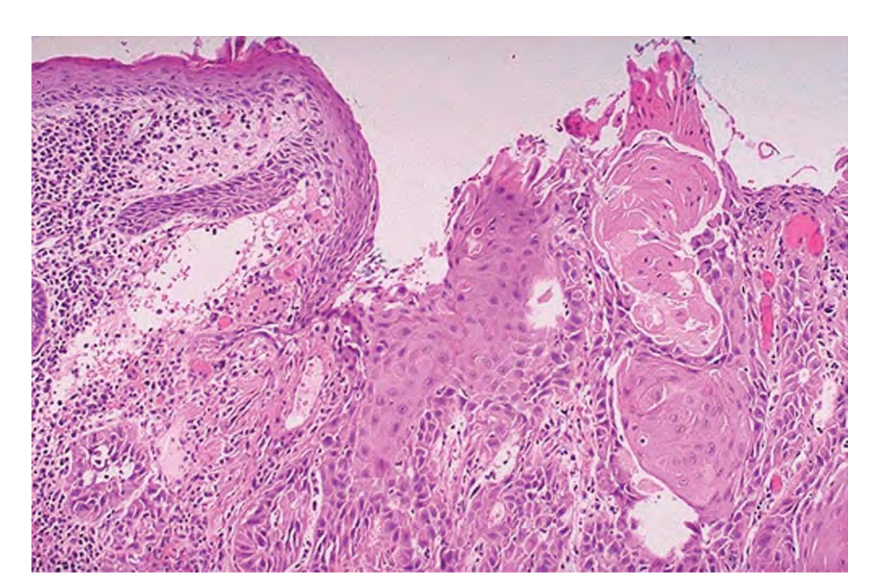


FIGURA 6-24 Carcinoma laríngeo, vista microscópica

En la parte izquierda de la figura puede apreciarse que el epitelio cilíndrico seudoestratificado normal de las vías respiratorias ha sido reemplazado por epitelio escamoso metaplásico. En el centro y la parte derecha de la figura hay un carcinoma de células escamosas bien diferenciado, con ulceración. Esta neoplasia infiltra la submucosa. Muchas de las células se disponen en nidos y ponen de manifiesto queratinización, con abundante citoplasma eosinófilo. Un 99% de los carcinomas laríngeos tienen diferenciación escamosa.

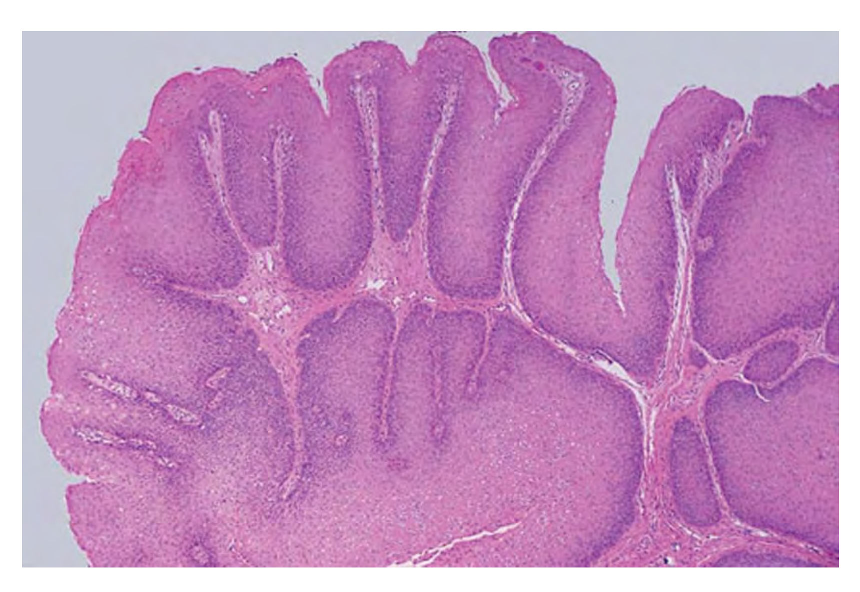


FIGURA 6-25 Papiloma laríngeo, vista microscópica

Hay un papiloma escamoso de la laringe en la cuerda vocal verdadera. Obsérvense las largas proyecciones de epitelio escamoso benigno, bien ordenado, que recubre los ejes fibrovasculares. Estas raras lesiones son solitarias, se dan en los adultos y pueden provocar hemorragia. Aunque son raros en los niños, los papilomas juveniles de la laringe tienden a ser múltiples y recidivan repetidamente tras la resección. En la papilomatosis laríngea puede ser necesario resecar docenas de lesiones a lo largo de muchos años. Sin embargo, algunos casos pueden regresar al iniciarse la pubertad. La infección por el papilomavirus humano, tipos 6 y 11, estimula este proceso. No es probable que estos papilomas progresen a carcinoma.

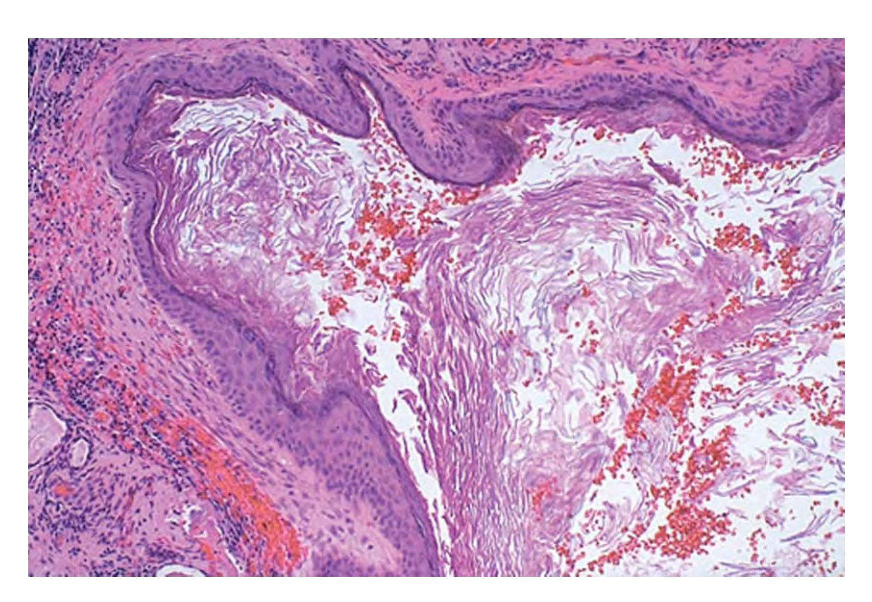
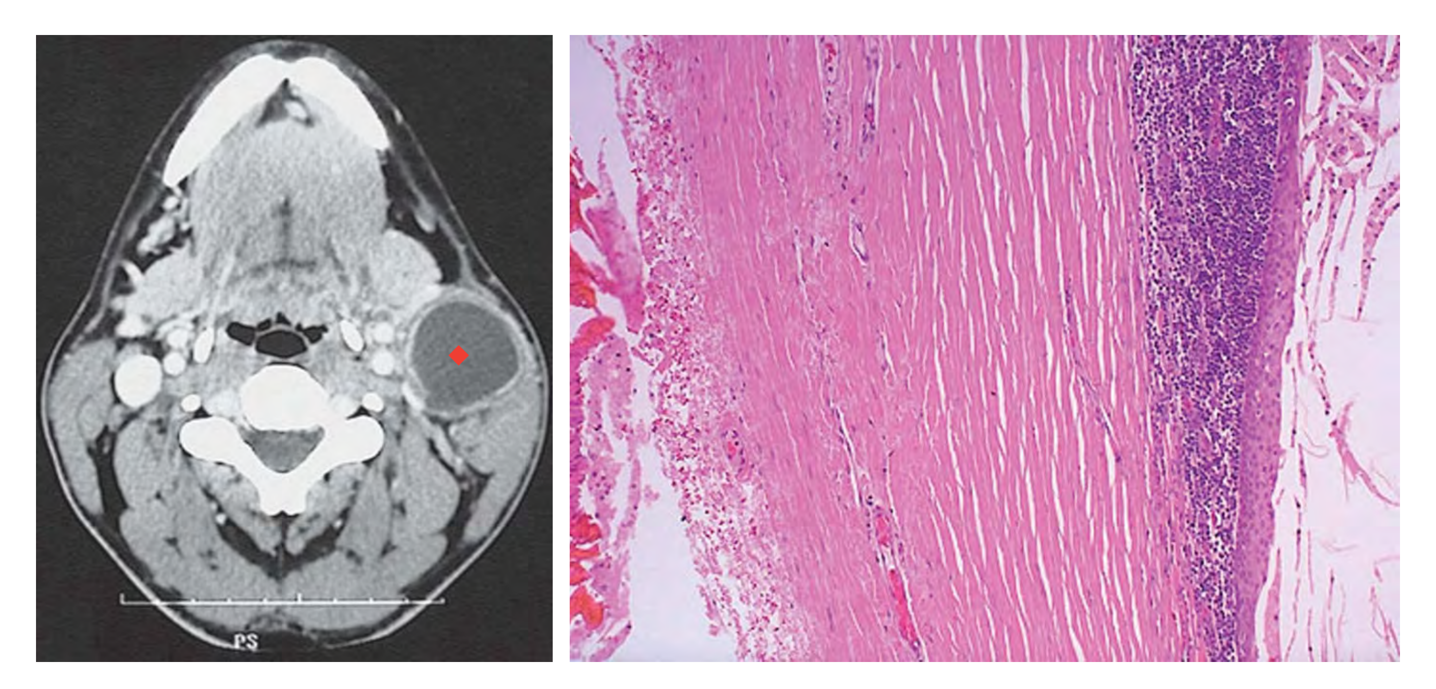


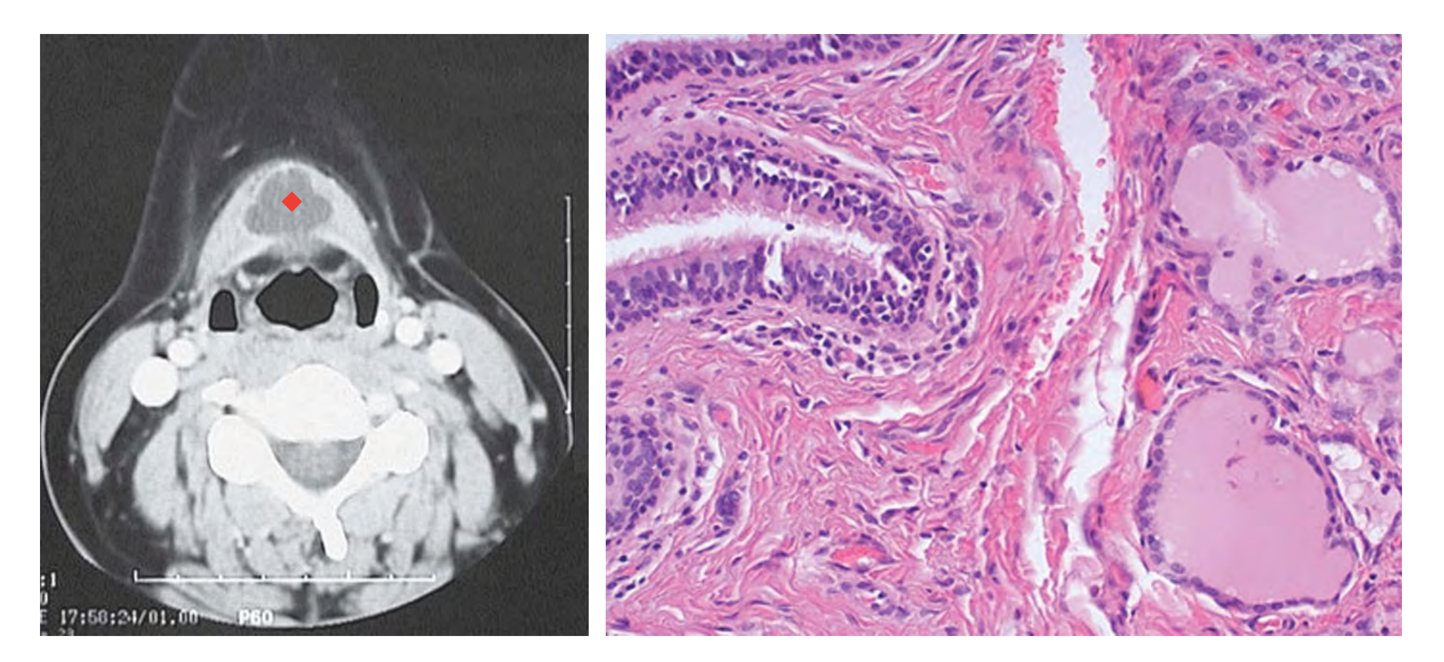
FIGURA 6-26 Colesteatoma, vista microscópica

La inflamación grave por otitis media o la rotura de la membrana timpánica del oído medio puede producir atrapamiento del epitelio escamoso, que comienza a proliferar y se expande dando lugar a una masa quística que puede romperse y erosionar las estructuras vecinas como la mastoides. Aquí se muestra la pared de uno de estos quistes no neoplásicos. El centro del quiste está lleno de restos de queratina. Ya que los restos de queratina actúan como un cuerpo extraño, el colesteatoma puede desencadenar una reacción inflamatoria con células gigantes de cuerpo extraño y células mononucleares. La hemorragia y la necrosis dan lugar a formación de cristales de colesterol. Los colesteatomas requieren escisión quirúrgica.



FIGURAS 6-27 y 6-28 Quiste branquial, tomografía computarizada y vista microscópica

Esta TC de la región superior del cuello (en la que se ve la porción anteroinferior de la mandíbula) pone de manifiesto un gran quiste branquial circunscrito (◆). Estas lesiones se localizan, de forma característica, en la región anterolateral del cuello y consisten en una cavidad quística llena de restos celulares procedentes de la descamación del revestimiento epitelial. Un quiste branquial (quiste linfoepitelial) aumenta de tamaño lentamente con el tiempo. Desde el punto de vista microscópico, los quistes branquiales están revestidos por epitelio escamoso estratificado benigno y, como en este caso, a menudo se hallan rodeados de tejido linfoide.



FIGURAS 6-29 y 6-30 Quiste del conducto tirogloso, tomografía computarizada y vista microscópica

En esta TC de la región media del cuello a nivel del hueso hioides se aprecia un quiste del conducto tirogloso, que se sitúa en la línea media y está bien circunscrito (◆). Estos quistes son restos embriológicos del conducto que el tejido tiroideo primordial forma entre el foramen ciego de la lengua y la localización final del tiroides por delante del cartílago tiroides. Desde el punto de vista microscópico, el quiste del conducto tirogloso suele tener un revestimiento de epitelio respiratorio, como en este caso, pero también puede haber epitelio escamoso. Alrededor del quiste puede haber folículos tiroideos y agregados linfoides.

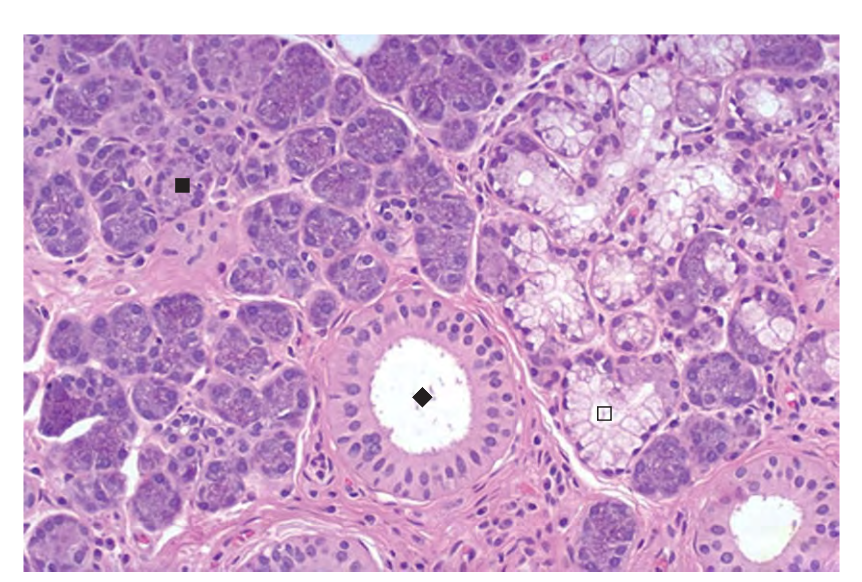


FIGURA 6-31 Glándula salival normal, vista microscópica

Las glándulas salivales mayores y menores se componen de glándulas tubuloalveolares que producen secreciones serosas y mucosas que ayudan en la masticación y la deglución. Los conductos de las glándulas salivales mayores drenan a la cavidad oral. Las glándulas salivales mayores incluyen la submandibular y la parótida. La amilasa de las glándulas salivales lleva a cabo la digestión inicial de los carbohidratos. Aquí se muestra el aspecto histológico de la glándula submandibular normal, con acinos serosos (■) y mucinosos (□), así como conductos (◆).

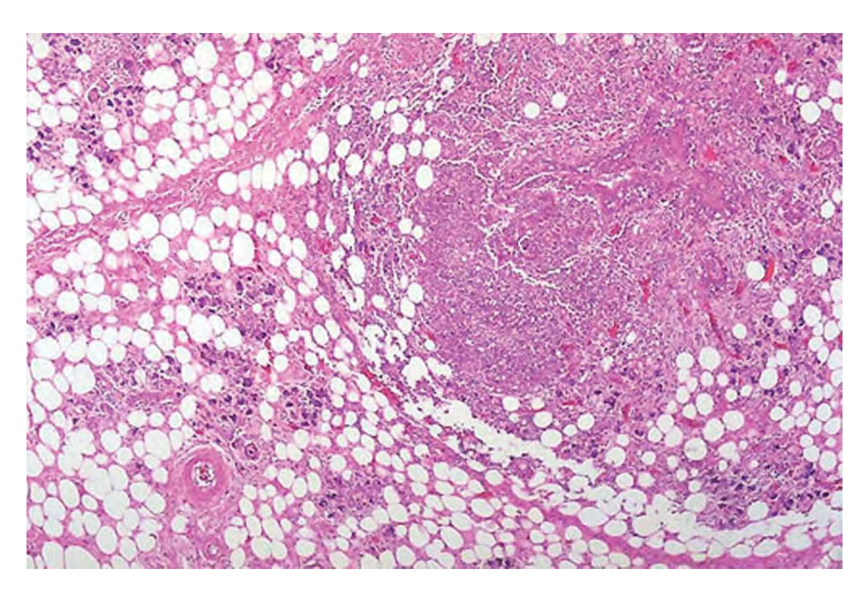


FIGURA 6-32 Sialadenitis, vista microscópica

La obstrucción de los conductos de las glándulas salivales por litiasis o secreciones espesas predispone a la estasis y la infección. Aquí se muestra una parotiditis aguda, con neutrófilos que infiltran la glándula parótida y formación de un absceso alrededor de un conducto en la zona superior derecha. Los ancianos tienen más tendencia a desarrollar este problema. *Staphylococcus aureus* es el agente infeccioso que se aísla con más frecuencia. La inflamación bilateral de las glándulas salivales también puede deberse a la infección por el virus de la parotiditis, pero los infiltrados inflamatorios se componen principalmente de macrófagos y linfocitos. La sialadenitis es a menudo parcheada y se resuelve con cicatrización mínima.

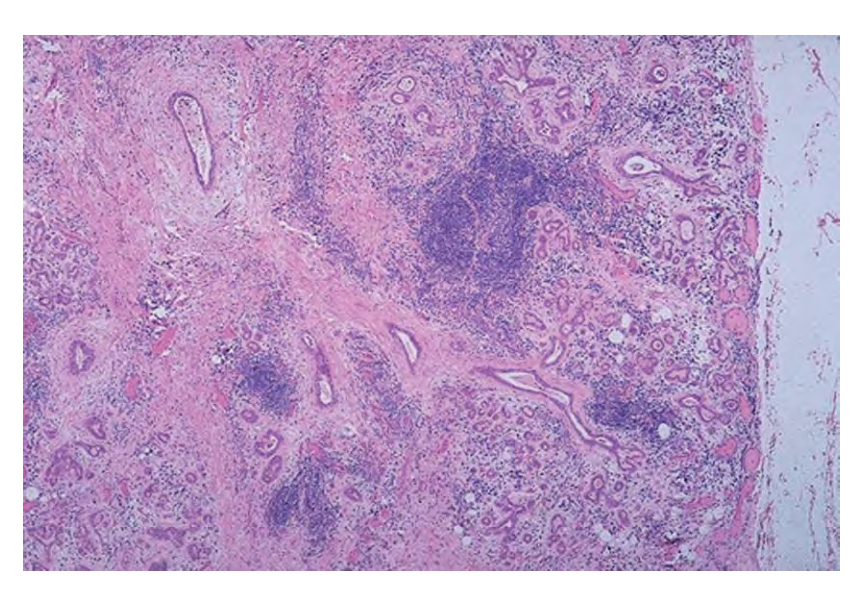


FIGURA 6-33 Sialadenitis, vista microscópica

La obstrucción crónica de un conducto de las glándulas salivales puede producir infiltrados de células inflamatorias crónicas, junto con fibrosis y atrofia de los acinos. La sialadenitis crónica que se ve aquí se debe a obstrucción ductal. Un aspecto similar puede producirse con el síndrome de Sjögren, enfermedad autoinmune que afecta a las glándulas salivales (con xerostomía) y lagrimales (con xeroftalmia). Puede haber infiltrados linfoides extensos e incluso formación de folículos linfoides con centros germinales reactivos. El síndrome de Sjögren a menudo se acompaña de serología positiva para autoanticuerpos contra las ribonucleoproteínas SS-A y SS-B y hay riesgo aumentado de desarrollar un linfoma no hodgkiniano.

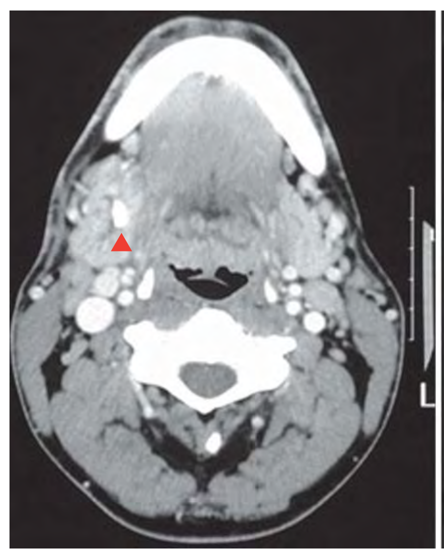
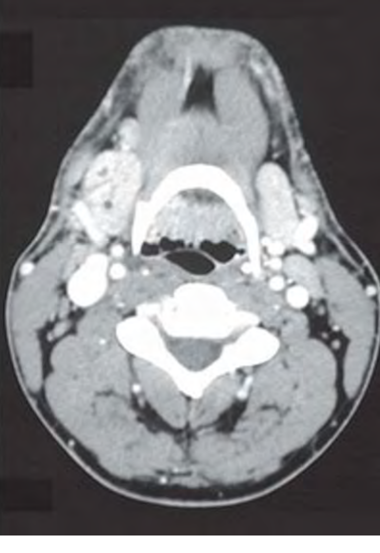



FIGURA 6-34 Sialolitiasis, tomografía computarizada

En esta TC de la cabeza se ve un cálculo (▲) en la glándula submandibular (ilustración de la izquierda). La obstrucción ha producido inflamación y dilatación ductal, lo que hace que esta glándula sea más brillante que la glándula submaxilar izquierda, que es normal. La glándula inflamada está aumentada de tamaño (ilustración de la derecha). La litiasis de los conductos de las glándulas salivales produce obstrucción, con dolor localizado, hinchazón de la glándula y hallazgos microscópicos de inflamación aguda y crónica.

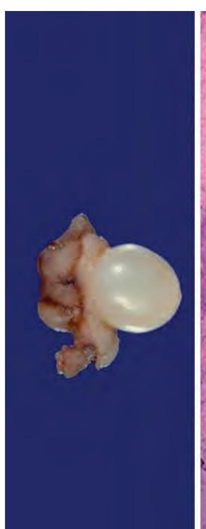
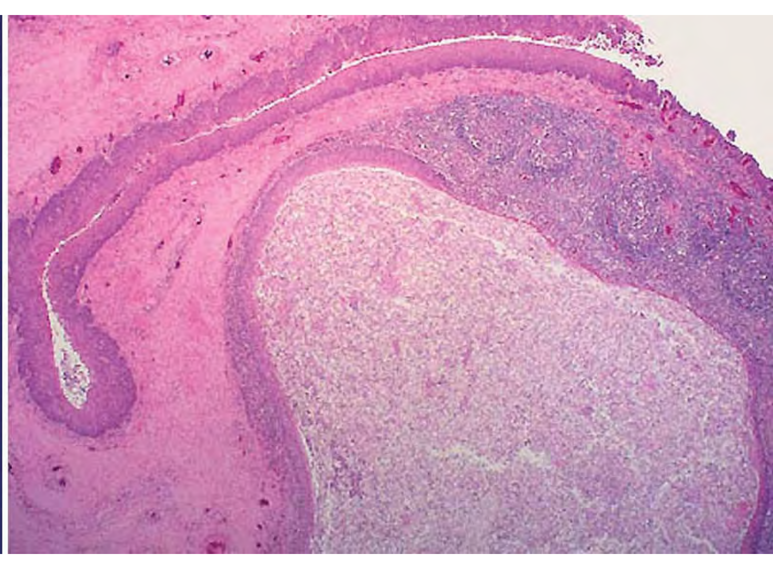



FIGURA 6-35 Mucocele, vistas macroscópica y microscópica

Este mucocele (quiste de retención mucoso), que afecta a una glándula salival menor de la cavidad oral, fue sometido a resección quirúrgica. El conducto de la pequeña glándula se obstruyó y las secreciones produjeron expansión de la glándula y formación de la pequeña masa de superficie lisa que se ve aquí. A veces el mucocele puede romperse y producir una respuesta granulomatosa a cuerpo extraño en el tejido de la vecindad, con dolor y aumento de tamaño. A la derecha puede apreciarse que el mucocele se encuentra ocupado por material mucinoso azul pálido.

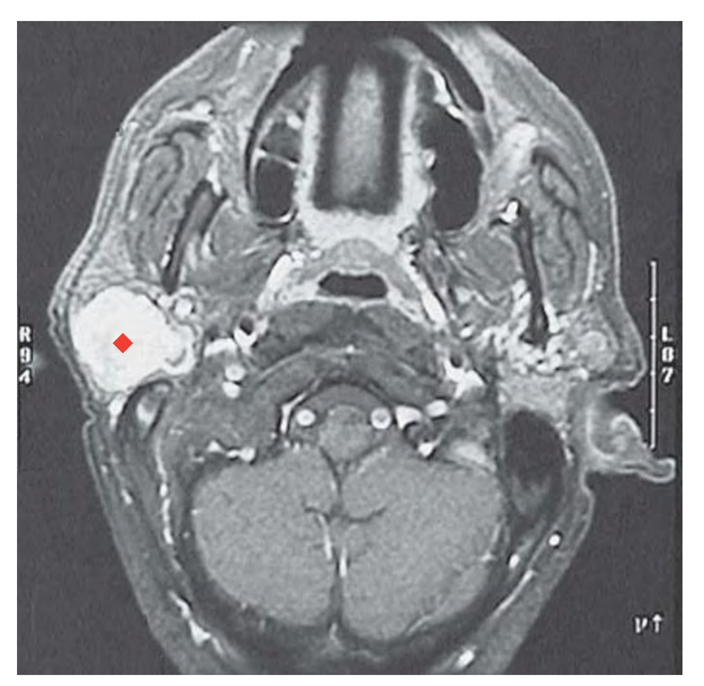


FIGURA 6-36 Adenoma pleomorfo, resonancia magnética

En esta RM axial de la cabeza se observa una masa (◆) que afecta a la cara superficial de la glándula parótida derecha. Se trata de un adenoma pleomorfo, o tumor mixto, de la glándula salival. Estos adenomas pleomorfos son los tumores más frecuentes de las glándulas salivales (el 65% de todos los tumores de las glándulas salivales) y su localización más común es la glándula parótida (en general, el lóbulo superficial). La incidencia más elevada se da en los ancianos. Estas neoplasias se suelen presentar como bultos indoloros, persistentes y desplazables, que a menudo han estado presentes durante largo tiempo. Son masas sólidas que se hallan circunscritas pero no encapsuladas. La mayoría se comportan de manera benigna, aunque pueden recidivar tras la resección incompleta, puesto que no están bien encapsuladas. Si no se extirpan, aproximadamente el 10% habrán sufrido una transformación maligna después de 15 años.

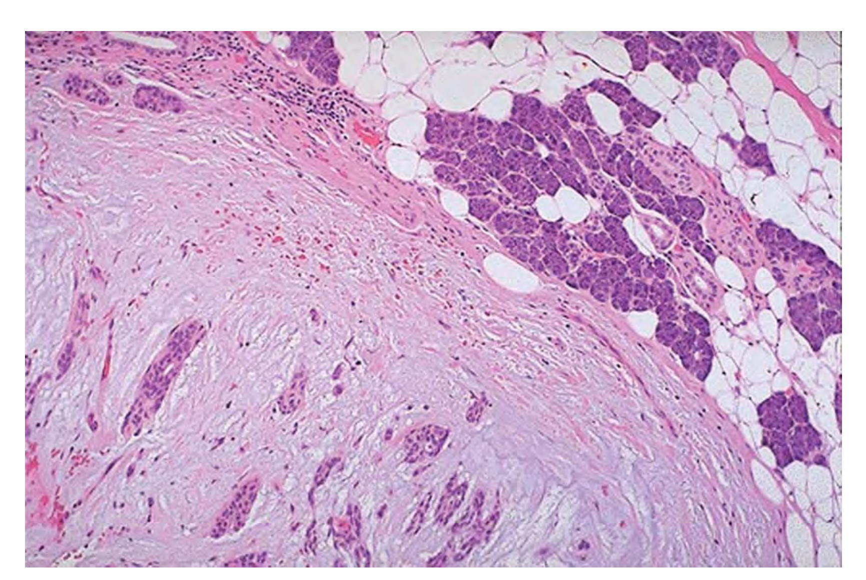


FIGURA 6-37 Adenoma pleomorfo, vista microscópica

A bajo aumento, este adenoma pleomorfo (tumor mixto) de la glándula salival limita con la glándula parótida normal adyacente. Esta neoplasia tiene una proliferación mixta de epitelio ductal, células mioepiteliales y estroma condroide, hialina o mixomatosa (así pues, estas lesiones también se denominan *tumores mixtos*). El tumor puede afectar al nervio facial adyacente, lo que hace necesario un injerto de nervio al practicar una escisión tumoral amplia.

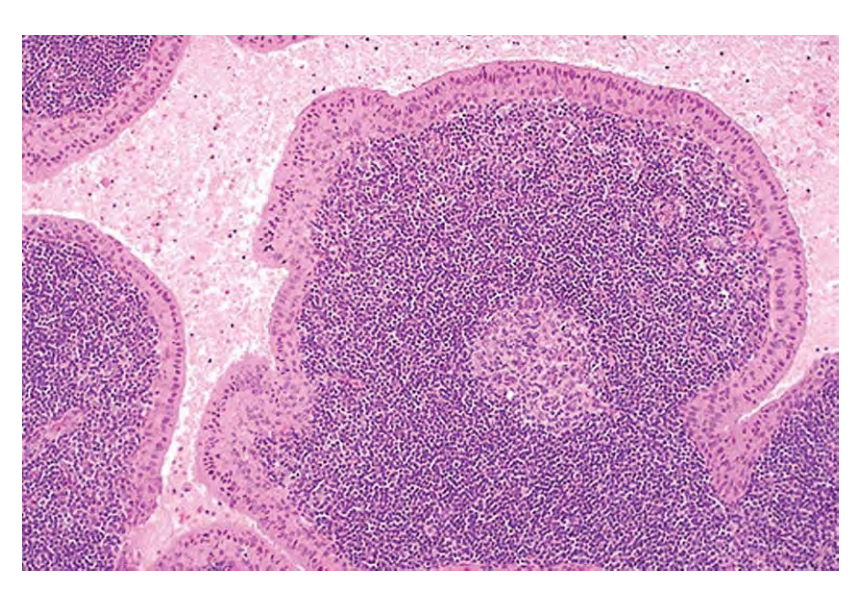


FIGURA 6-38 Tumor de Warthin, vista microscópica

Esta neoplasia tiene papilas que se proyectan hacia el interior de espacios quísticos o hendidos, los cuales están llenos de secreciones mucinosas o serosas de color rosado. Los espacios se hallan revestidos por una doble capa de células epiteliales cuboideas o cilíndricas (células oncocíticas), que tapizan las papilas. Éstas se encuentran ampliamente infiltradas por linfocitos, a veces con formación de centros germinales. Mediante el estudio de microscopia electrónica se comprueba que las células están repletas de mitocondrias. Esta neoplasia, también conocida como *cistadenoma papilar linfomatoso*, es el segundo tumor salival más frecuente. Casi siempre se encuentra en la glándula parótida y es mucho más frecuente en los fumadores de sexo masculino. Aproximadamente el 10% de los casos son multifocales y el 10% son bilaterales.

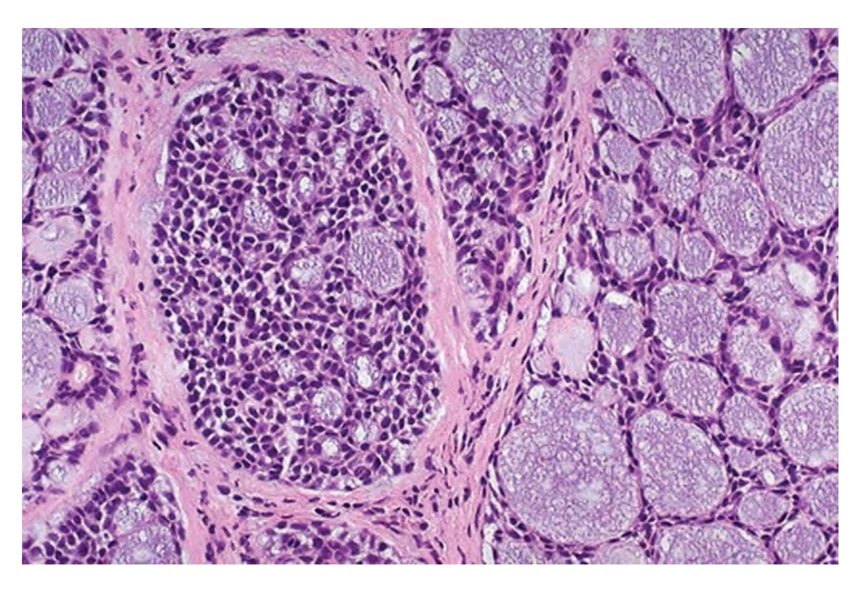


FIGURA 6-39 Carcinoma adenoide quístico, vista microscópica

Este tipo de neoplasia no es corriente en la glándula parótida, pero es el tumor más común de las glándulas salivales menores. El patrón microscópico es sólido, tubular o cribiforme, disponiéndose las células neoplásicas alrededor de secreciones mucinosas. Aunque a menudo sean pequeñas y de crecimiento lento, estas neoplasias son infiltrantes y tienen una tendencia a invadir espacios perineurales y recidivar localmente, así como a diseminarse por vía hematógena. Por lo tanto, es más probable que se produzcan metástasis a distancia que no metástasis a los ganglios linfáticos regionales y, a la larga, la mitad de los carcinomas adenoides quísticos metastatizan a localizaciones distantes, incluso al cabo de años de la resección original de la masa.

CAPÍTULO 7



Tubo digestivo



FIGURA 7-1 Esófago y estómago normales, vista macroscópica

El esófago normal, a la izquierda, tiene una mucosa blanco-parduzca. En la zona central izquierda puede observarse la unión gastroesofágica, con el esfínter esofágico inferior (EEI), cuya función fisiológica es mantenida por el tono muscular, en tanto que el estómago normal es visible a la derecha, abierto a lo largo de la curvatura mayor. En el fundus puede verse la curvatura menor. Más allá del antro se sitúa el píloro, que está rodeado de una gruesa musculatura y vacía a la primera porción del duodeno (zona inferior derecha). Los pliegues del estómago normal son prominentes.

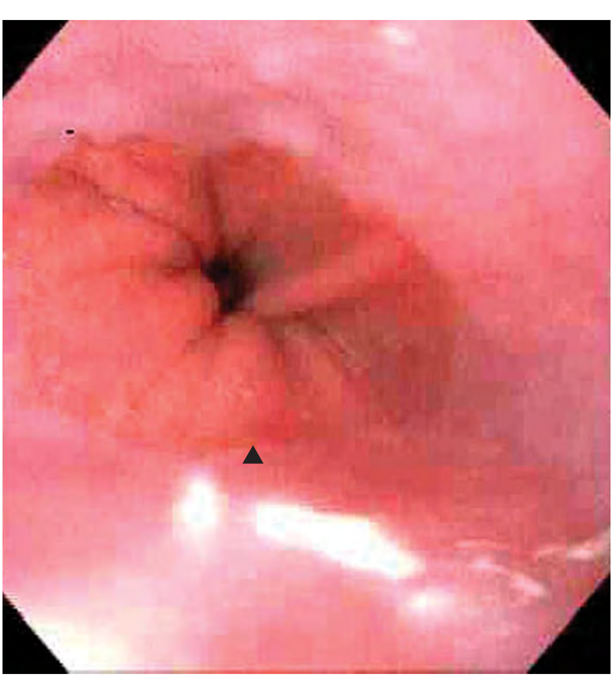


FIGURA 7-2 Esófago normal, endoscopia

En la endoscopia alta, éste es el aspecto normal de la unión gastroesofágica (▲), en la que se aprecia una transición desde la mucosa escamosa del esófago, con un color rosado pálido, hasta la mucosa cilíndrica del estómago, con un color rosado más oscuro. El EEI es un esfínter fisiológico mantenido por el tono muscular normal. La distensión del esófago inferior por la comida produce relajamiento del EEI, que se acompaña del relajamiento del estómago proximal mediante un reflejo vasovagal, con liberación de péptido intestinal vasoactivo (VIP) por parte de las fibras nerviosas posgangliónicas peptidérgicas del vago. La pérdida de este tono permite el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago inferior. Este reflujo con frecuencia produce ardor retroesternal o dolor torácico subesternal (pirosis). Las anomalías del esfínter esofágico también pueden producir dificultad de la deglución (disfagia). Las lesiones de la mucosa esofágica pueden causar dolor a la deglución (odinofagia). Las anomalías de la inervación intrínseca o extrínseca del esófago pueden hacer que no se relaje el EEI, produciendo acalasia y disfagia progresiva, con dilatación esofágica por encima del EEI.

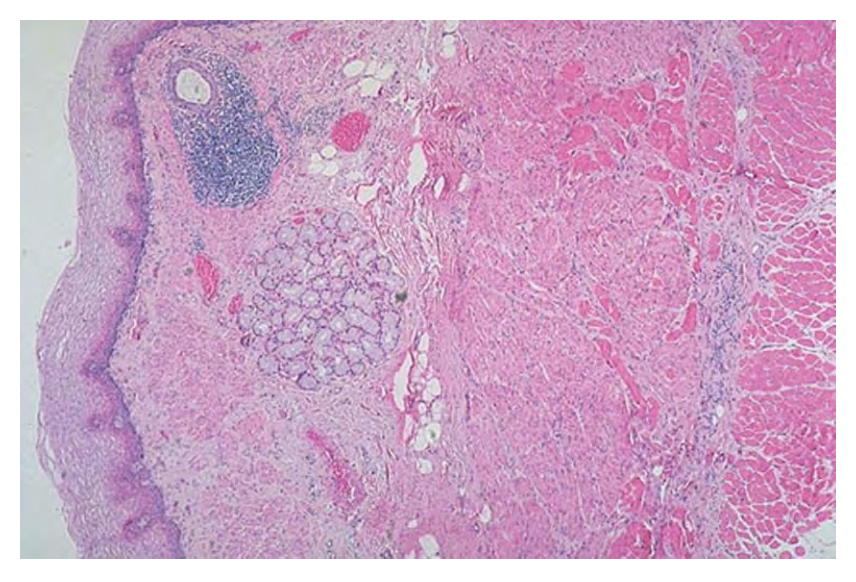
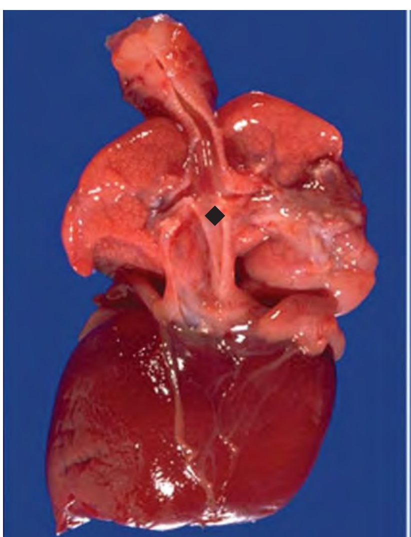


FIGURA 7-3 Esófago normal, vista microscópica

A la izquierda se muestra la mucosa escamosa normal, con submucosa subyacente que contiene glándulas mucosas menores y un conducto rodeado por tejido linfoide. La muscularis está a la derecha. En el esófago superior predomina el músculo estriado voluntario, que inicia la deglución, en tanto que en el esófago inferior se produce un cambio a músculo liso involuntario, que propulsa el bolo alimenticio (peristalsis) hacia el estómago. Hay un EEI fisiológico, con músculo liso cuyo tono constituye una barrera efectiva contra la regurgitación. En la unión gastroesofágica, el epitelio escamoso se entrelaza con el epitelio glandular del estómago.



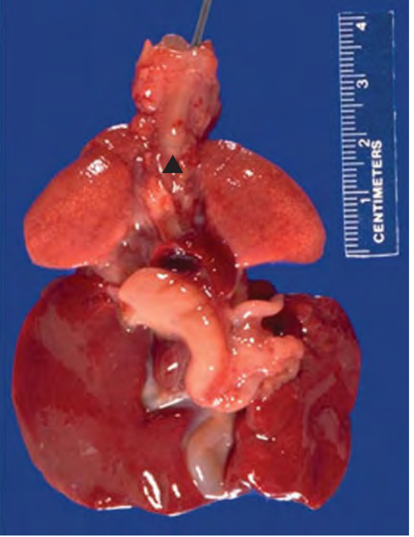
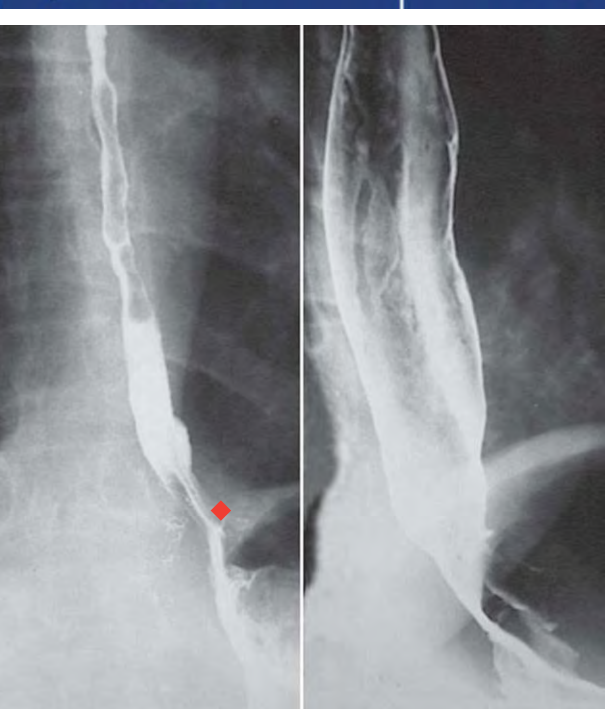
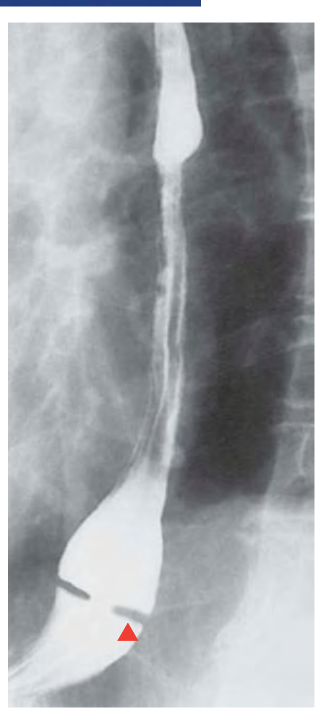


FIGURA 7-4 Fístula traqueoesofágica, vista macroscópica

Las anomalías congénitas del esófago incluyen la atresia y la fístula traqueal. Desde el punto de vista embriológico, el pulmón surge del esófago, que es un derivado endodérmico, de modo que el desarrollo de ambos está íntimamente asociado. La atresia esofágica (▲) que aquí se muestra en la ilustración derecha está situada en la porción media del esófago. En la ilustración izquierda la fístula traqueoesofágica (◆) está localizada bajo la carina. Dependiendo de la localización de la porción atrésica o la fístula, un recién nacido puede sufrir vómitos o aspiración. A menudo hay anomalías congénitas adicionales. La agenesia (ausencia completa) del esófago es muy rara.





FIGURAS 7-5 y 7-6 Estenosis esofágica y anillo de Schatzki, esofagografía

En las dos ilustraciones de la izquierda se muestra estenosis (◆) del esófago inferior, que puede producirse por inflamación con reflujo, esclerodermia con fibrosis de la submucosa, lesiones por radiación o ingestión de cáusticos. A la derecha se aprecia un anillo de Schatzki (▲) del esófago inferior, en vista lateral. Hay un repliegue de la pared muscular inmediatamente por encima del diafragma. En estos procesos hay disfagia progresiva, que inicialmente es más pronunciada para los sólidos que para los líquidos.

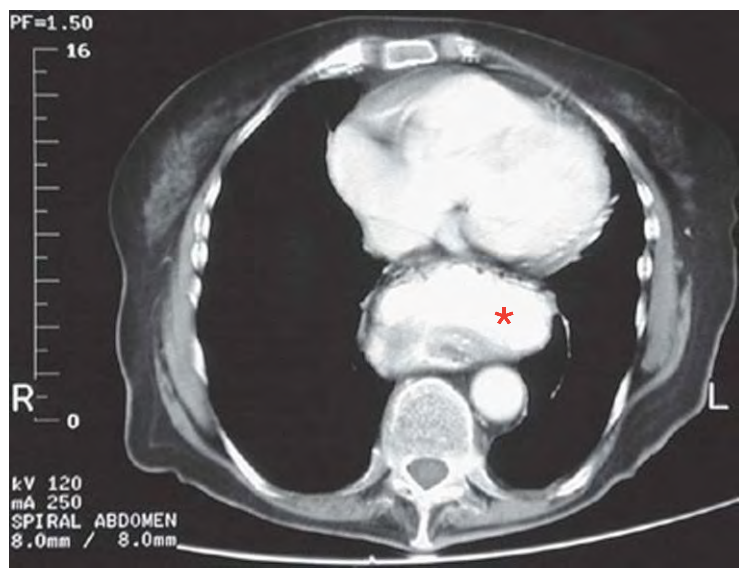


FIGURA 7-7 Hernia de hiato, tomografía computarizada

En esta TC torácica se observa una hernia de hiato (*), con una porción dilatada del fundus gástrico que se desliza hacia el tórax inferior a través de un hiato esofágico ensanchado. Aproximadamente el 95% de las hernias de hiato son del tipo de deslizamiento. Alrededor del 9% de los pacientes con hernias de hiato presentan síntomas asociados al reflujo de ácido, con enfermedad de reflujo gastroesofágico. A la inversa, algunos casos de enfermedad de reflujo gastroesofágico se asocian a hernia de hiato. La dilatación del hiato esofágico interfiere con el mantenimiento de la función normal del EEI. Los pacientes pueden presentar síntomas de pirosis por el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago inferior, con dolor y ardor retroesternal que es más frecuente tras las comidas y se exacerba si se acuestan después de comer.

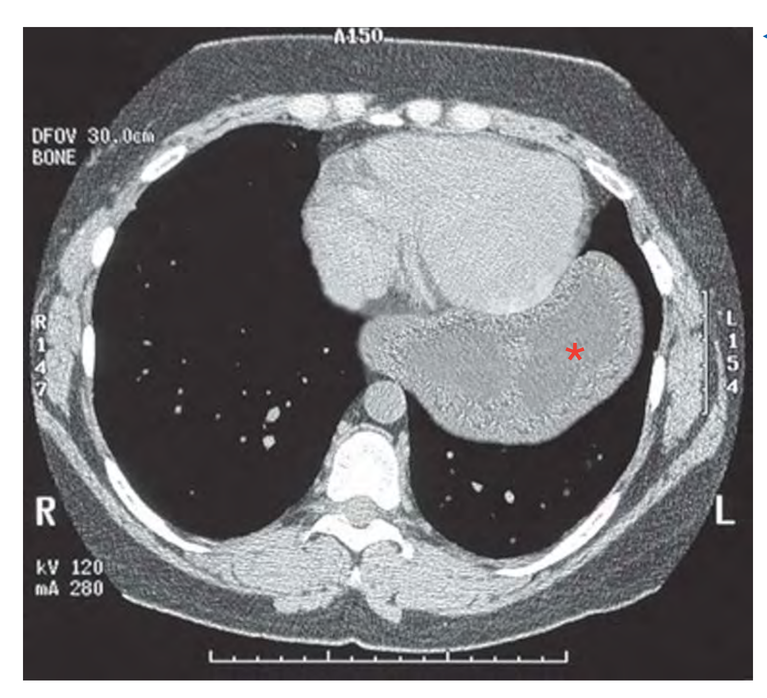


FIGURA 7-8 Hernia paraesofágica, tomografía computarizada

Esta TC torácica sin contraste pone de manifiesto que la mayor parte del estómago (*) está situado en la cavidad torácica izquierda, junto al corazón. Se trata de una complicación de la hernia de hiato conocida como *hernia paraesofágica (rolling hernia)*, que es una forma de hernia poco frecuente, pero grave. El aporte vascular gástrico queda comprometido cuando el estómago se hernia en sentido superior a través de la pequeña abertura, produciendo isquemia e infarto.

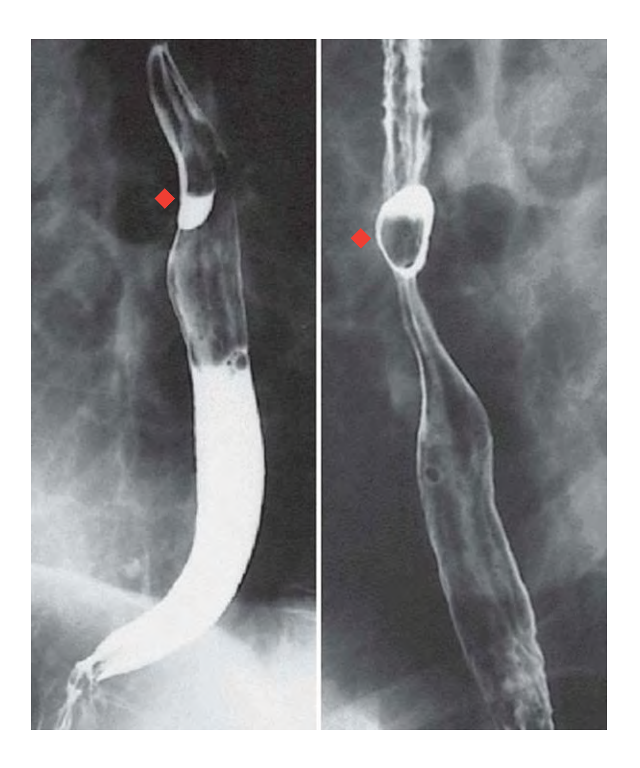


FIGURA 7-9 Divertículo esofágico de pulsión, esofagografías

En estas dos vistas de un tránsito gastroduodenal con contraste de bario se aprecia un divertículo de pulsión (◆) en el esófago superior. Obsérvese el contraste que rellena esta pequeña evaginación. Este divertículo representa la dilatación y evaginación del esófago a través de un punto débil de la pared muscular, como el espacio entre los músculos constrictores del esófago superior o la muscularis situada inmediatamente por encima del diafragma. Esta lesión, también conocida como *divertículo de Zenker*, puede producir un efecto de masa, interferir con la deglución y retener comida que se pudre y produce halitosis pronunciada.

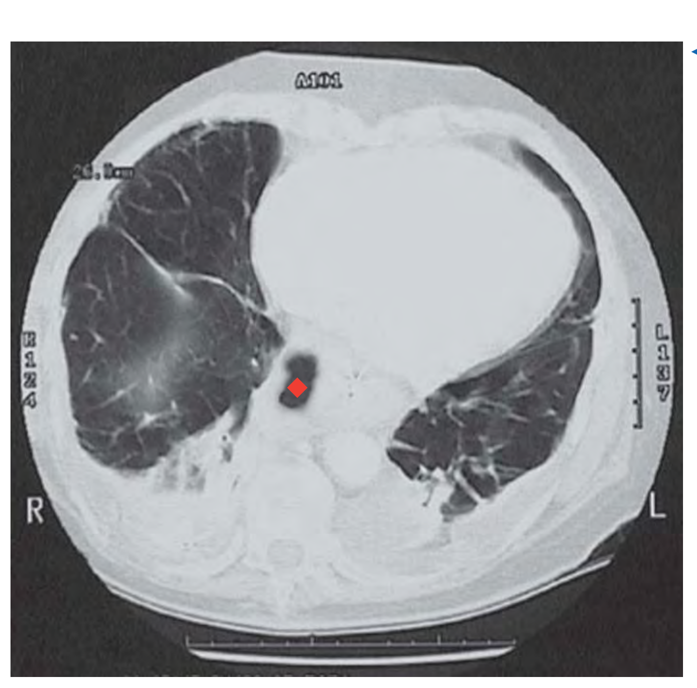


FIGURA 7-10 Síndrome de Mallory-Weiss, tomografía computarizada

Los episodios de vómitos violentos o forzados pueden producir desgarros longitudinales del esófago, con hemorragia. La rotura (síndrome de Boerhaave) es una complicación infrecuente de este proceso. En esta TC torácica con contraste se observa una radiotransparencia (◆) que representa una fuga de aire al mediastino. El punto de rotura en el esófago inferior se halla inmediatamente por encima de la unión gastroesofágica. El escape del contenido esofágico al mediastino causa infección con inflamación, que puede propagarse rápidamente a otras áreas de la cavidad torácica.



FIGURA 7-11 Varices esofágicas, vista macroscópica

Estas varices prominentes de color violeta, situadas en la vecindad de la unión gastroesofágica, son fuente de hemorragia, con hematemesis. Las venas submucosas dilatadas, conocidas como *varices,* se producen en pacientes con hipertensión portal (en general, por cirrosis micronodular asociada al alcoholismo crónico), ya que el plexo venoso submucoso del esófago es un canal colateral de drenaje venoso. Este plexo venoso también drena parte del estómago superior, pero en general se le denomina *plexo venoso esofágico*; de ahí el término *hemorragia por varices esofágicas*.

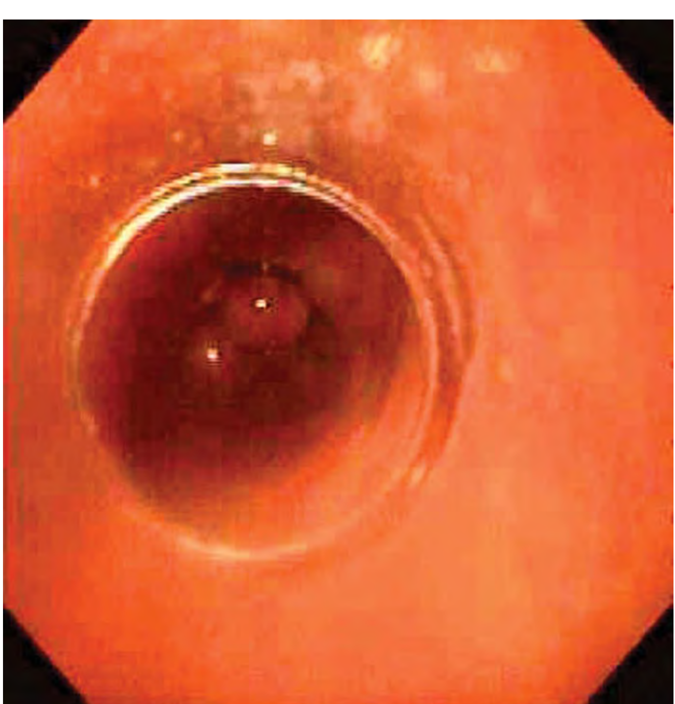


FIGURA 7-12 Varices esofágicas, endoscopia

En esta endoscopia digestiva alta puede comprobarse cómo las venas dilatadas del plexo submucoso sobresalen en la luz del esófago inferior. Estas dilataciones venosas son con frecuencia una complicación de la hipertensión portal que acompaña a la cirrosis hepática. A la larga, aproximadamente dos tercios de los pacientes con cirrosis desarrollan varices esofágicas. Con la erosión y rotura de estas delicadas venas submucosas puede producirse de forma súbita una hematemesis masiva potencialmente letal. La ligadura de las varices o la inyección de agentes esclerosantes (escleroterapia) y el taponamiento con globo se han empleado como medidas terapéuticas para detener o prevenir la hemorragia.

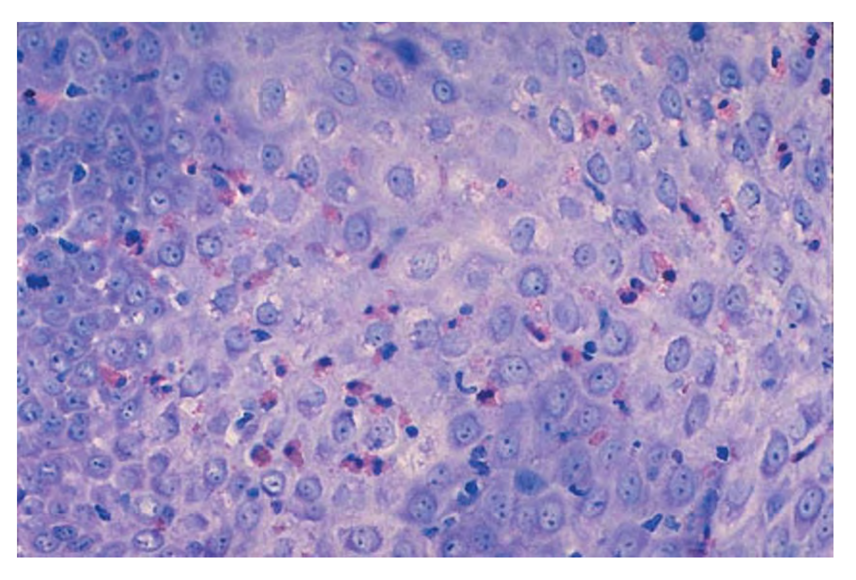


FIGURA 7-13 Esofagitis, vista microscópica

El reflujo del contenido ácido del estómago hacia el esófago inferior por incompetencia del EEI causa enfermedad de reflujo gastroesofágico, con esofagitis de reflujo. Los hallazgos histológicos en la esofagitis de reflujo leve incluyen hiperplasia epitelial con hiperplasia de la zona basal y alargamiento de las papilas, así como inflamación con neutrófilos, eosinófilos y linfocitos (los eosinófilos, especialmente en los niños, parecen ser un indicador sensible y específico de reflujo, como puede observarse aquí con una tinción de Giemsa). Las causas de enfermedad de reflujo gastroesofágico con esofagitis incluyen hernia de hiato, enfermedades neurológicas, esclerodermia y vaciamiento gástrico retardado. La esofagitis de reflujo grave puede complicarse con ulceración y estenosis posterior.

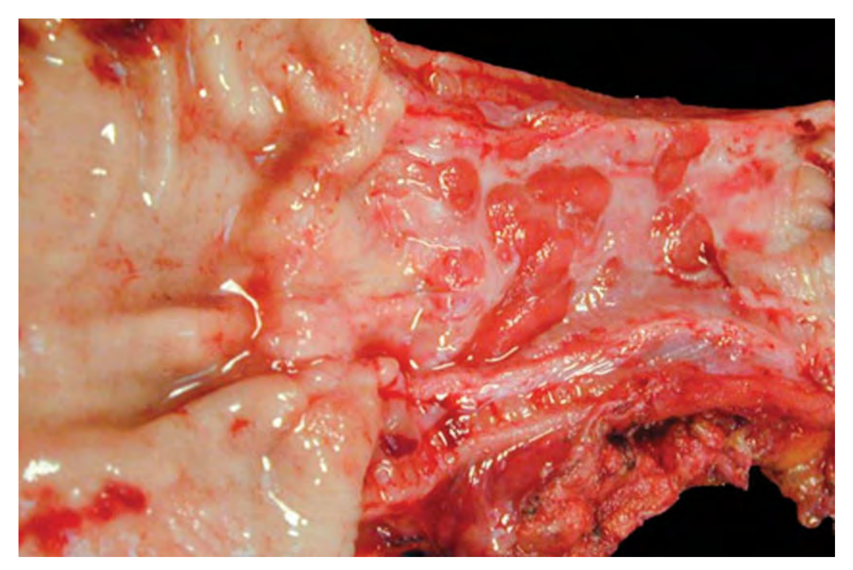


FIGURA 7-14 Esófago de Barrett, vista macroscópica

La enfermedad de reflujo gastroesofágico crónica, con lesión de la mucosa esofágica, puede producir metaplasia de la mucosa escamosa normal del esófago, con cambio a mucosa cilíndrica de tipo gástrico, pero con células caliciformes de tipo intestinal *(esófago de Barrett)*. Hasta el 10% de los pacientes con reflujo gástrico crónico pueden desarrollar esófago de Barrett. Aquí se muestran islas de mucosa metaplásica rojiza en el esófago inferior, por encima de la unión gastroesofágica, rodeadas de la mucosa escamosa restante, de color blanco. La ulceración produce hemorragia y dolor, y puede haber también inflamación con estenosis.

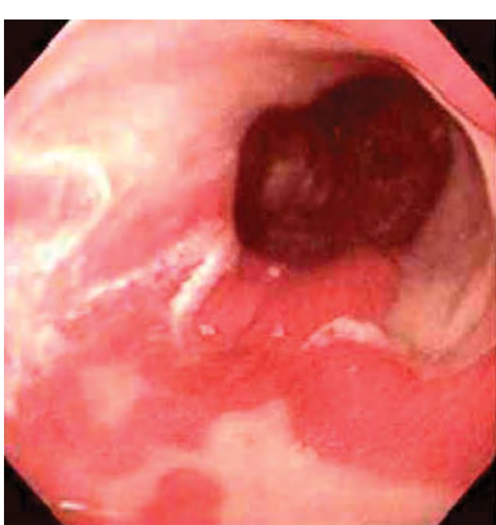




FIGURA 7-15 Esófago de Barrett, endoscopia

Estas vistas endoscópicas del esófago inferior ponen de manifiesto áreas de mucosa metaplásica roja características del esófago de Barrett, junto con islas de mucosa esofágica escamosa normal, que tiene un aspecto pálido. Si el área de mucosa de Barrett se extiende menos de 2 cm por encima de la unión escamocilíndrica normal, entonces el proceso se denomina *esófago de Barrett de segmento corto*.

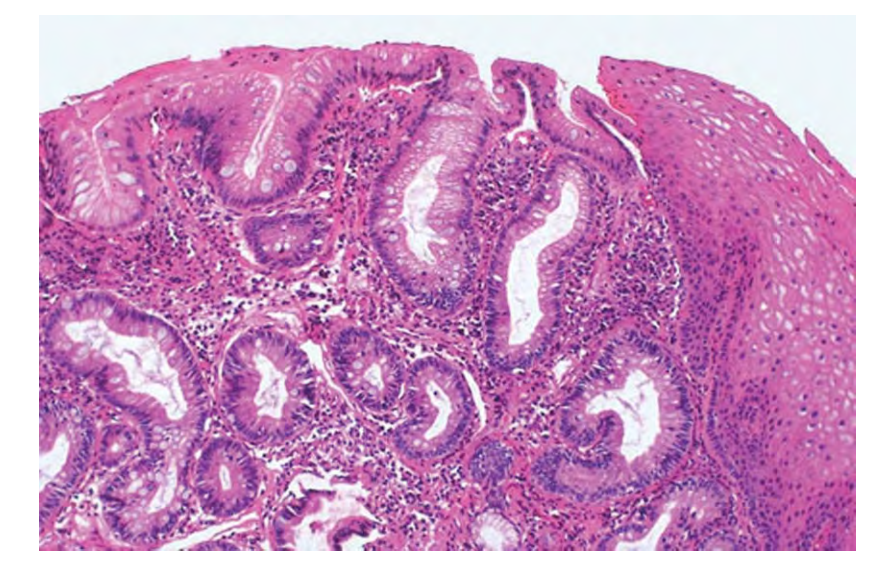


FIGURA 7-16 Esófago de Barrett, vista microscópica

Obsérvese el epitelio cilíndrico anormal en la imagen izquierda y el epitelio escamoso normal a la derecha. La de la izquierda es una mucosa de Barrett «típica», ya que también hay metaplasia intestinal (nótense las células caliciformes en la mucosa cilíndrica). El reflujo crónico del contenido gástrico hacia el esófago inferior, si persiste muchos años, predispone al desarrollo de esta metaplasia. La mayoría de los individuos diagnosticados de esófago de Barrett tienen entre 40 y 60 años de edad. Hay un riesgo a largo plazo (más de 30 a 40 veces en comparación con la población general) de desarrollar adenocarcinoma esofágico cuando hay más de 3 cm de mucosa de Barrett en el esófago.

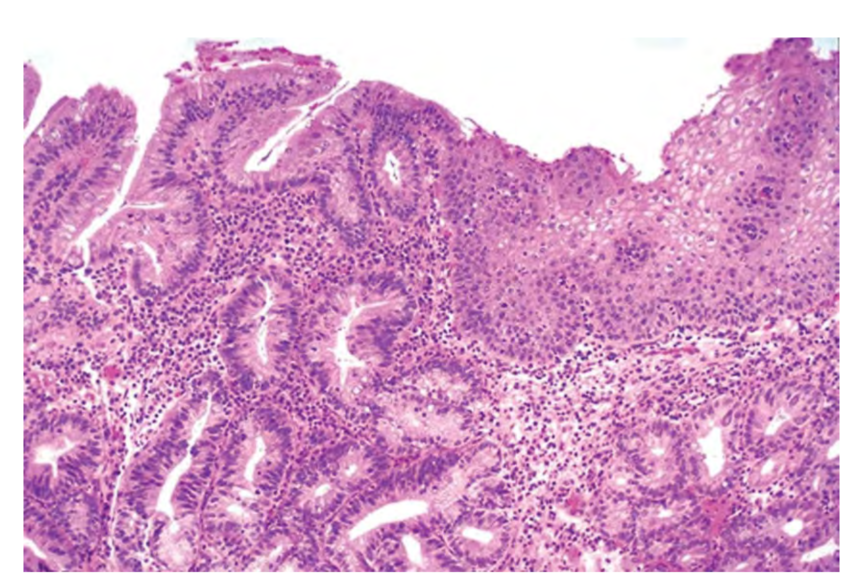


FIGURA 7-17 Esófago de Barrett con displasia, vista microscópica

Adyacente a la mucosa escamosa que queda en el lado derecho hay un área de displasia de alto grado en el epitelio cilíndrico metaplásico de la mucosa de Barrett. Obsérvense los núcleos apilados e hipercromáticos de las células cilíndricas y las escasas células caliciformes restantes en la superficie de la zona izquierda, así como la irregularidad arquitectural de las glándulas. Puesto que los núcleos de las células cilíndricas tienen una orientación basal, se trata de una displasia de bajo grado, en tanto que la orientación apical es parte de la displasia de alto grado, cuya probabilidad de progresar a adenocarcinoma es mucho más elevada. La displasia puede desarrollarse al cabo de años de esófago de Barrett no tratado.

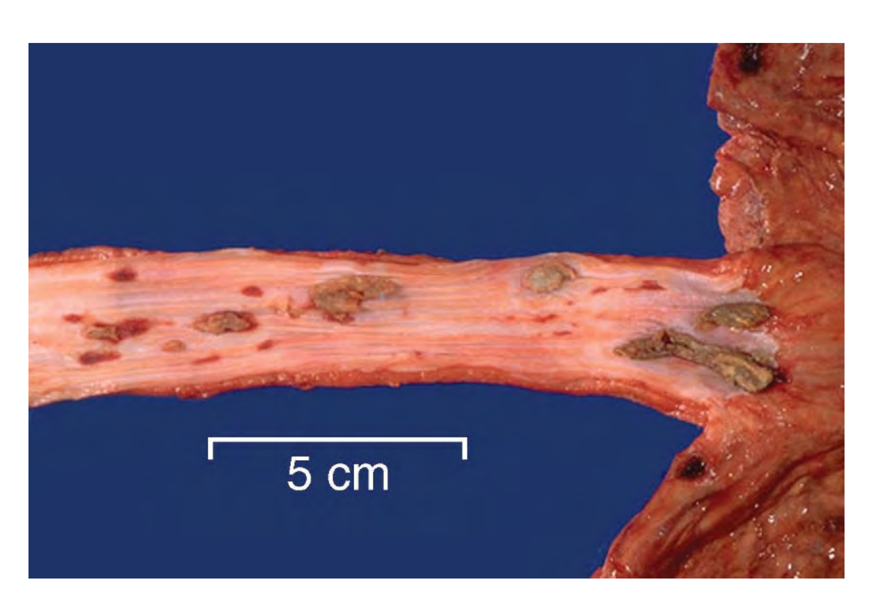


FIGURA 7-18 Esofagitis herpética, vista macroscópica

El esófago inferior pone de manifiesto ulceraciones rectangulares, muy bien delimitadas, que tienen una base marrón-roja y contrastan con la mucosa escamosa de color blanco pálido del esófago normal. Estas ulceraciones tienen un aspecto en «sacabocados» que sugiere una infección por el virus del herpes simple (VHS). Las infecciones oportunistas como las producidas por el VHS, *Candida* y citomegalovirus se ven con más frecuencia en los pacientes inmunodeprimidos. La odinofagia es un síntoma característico. En general, la esofagitis herpética permanece localizada, raramente causa hemorragia u obstrucción significativas y es poco probable que se disemine.

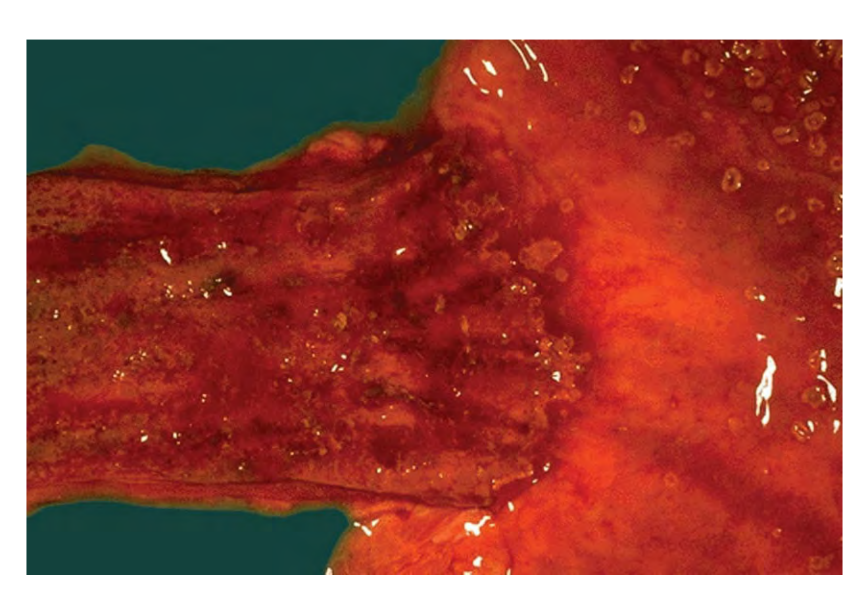


FIGURA 7-19 Esofagitis por *Candida*, vista macroscópica

Aquí se muestran placas amarillo-parduscas en el esófago inferior, junto con hiperemia de la mucosa. Las mismas lesiones también aparecen en la zona superior derecha, en el fundus gástrico superior. Las infecciones por *Candida* de la cavidad oral *(muguet oral)* y el tubo digestivo superior tienden a permanecer en la superficie, pero a veces hay invasión y diseminación en los pacientes inmunodeprimidos. Unos cuantos organismos de *Candida* pueden ser parte de la flora normal de la boca. Estas lesiones, que raramente causan hemorragia u obstrucción significativa, pueden coalescer y formar seudomembranas.

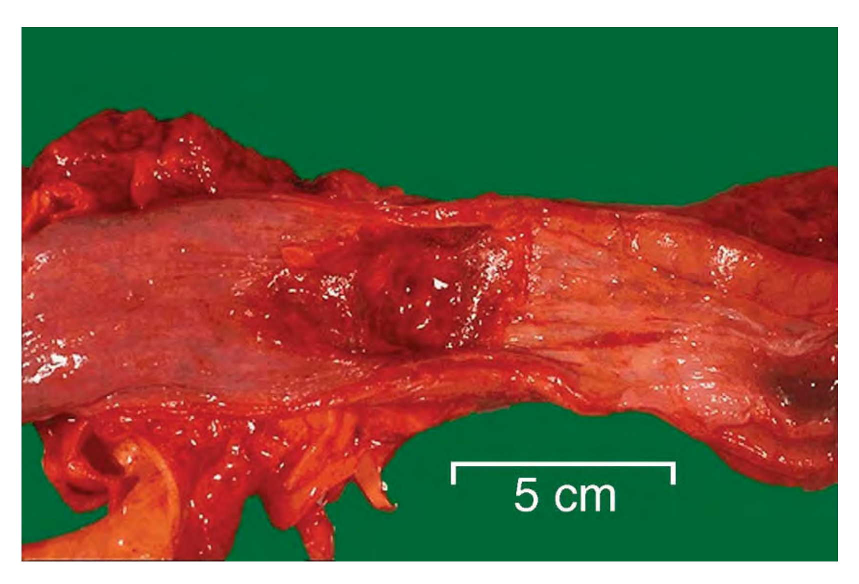
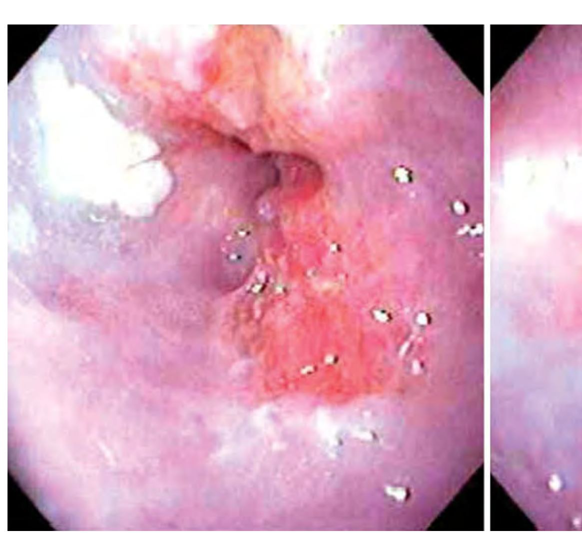


FIGURA 7-20 Carcinoma de células escamosas, vista macroscópica

Obsérvese la masa irregular, rojiza, ulcerada y exofítica de la mucosa de la porción media del esófago. La distensibilidad del esófago amortigua el efecto de masa, de modo que son raros los síntomas precoces y, para cuando se hace el diagnóstico, a menudo hay invasión extensa del mediastino que impide la curación quirúrgica. Así pues, el pronóstico global de este tumor es pobre. En Estados Unidos, los factores de riesgo del carcinoma escamoso del esófago incluyen el tabaquismo y el alcoholismo. En otras partes del mundo pueden desempeñar un papel factores dietéticos tales como un alto contenido en nitratos/nitrosaminas, la deficiencia de cinc o molibdeno o la infección por el papilomavirus humano.



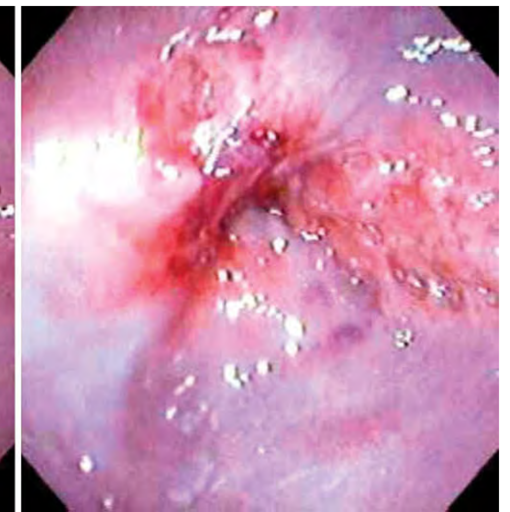


FIGURA 7-21 Carcinoma de células escamosas, endoscopia

Aquí se muestran aspectos endoscópicos de un carcinoma de células escamosas de la porción media del esófago, con ulceración y estenosis de la luz. El dolor y la disfagia son los síntomas iniciales característicos. La interferencia con la deglución produce caquexia con pérdida de peso.

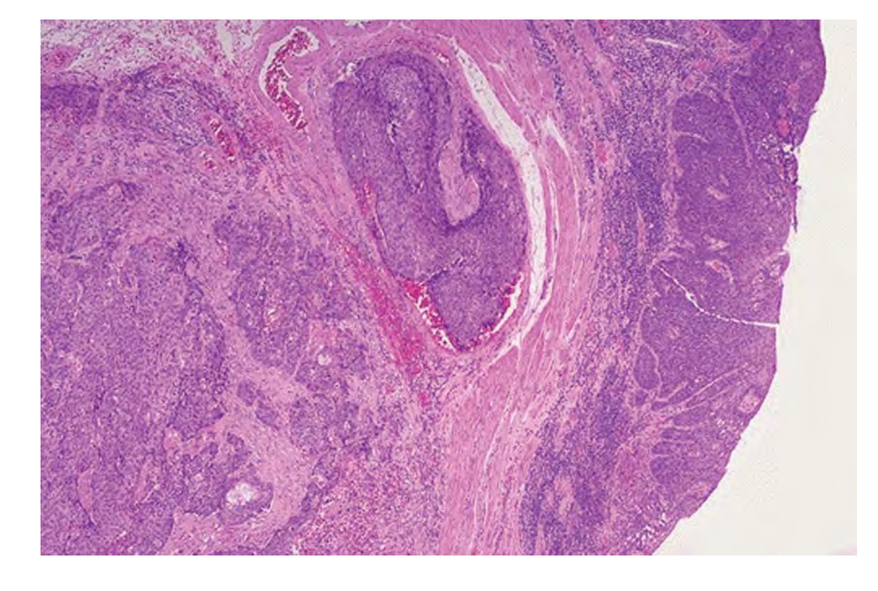


FIGURA 7-22 Carcinoma de células escamosas, vista microscópica

En la zona inferior derecha hay pequeños restos de mucosa esofágica escamosa normal que se fusiona con un carcinoma de células escamosas de mayor grosor. En la zona izquierda hay nidos sólidos de células neoplásicas que infiltran la submucosa. Los cánceres esofágicos con frecuencia se extienden a las estructuras vecinas, lo que dificulta la extirpación quirúrgica. Como es característico del carcinoma de células escamosas, las células tienen abundante citoplasma eosinófilo y bordes celulares distintivos. La mitad de estos cánceres tienen mutaciones del gen supresor tumoral *p53*. El gen supresor tumoral *p16/CDKN2A* es anormal en algunos casos, mientras que el gen *CICLINA D1* puede estar amplificado en otros. Estas mutaciones pueden surgir en un contexto de inflamación crónica con proliferación aumentada de las células epiteliales.

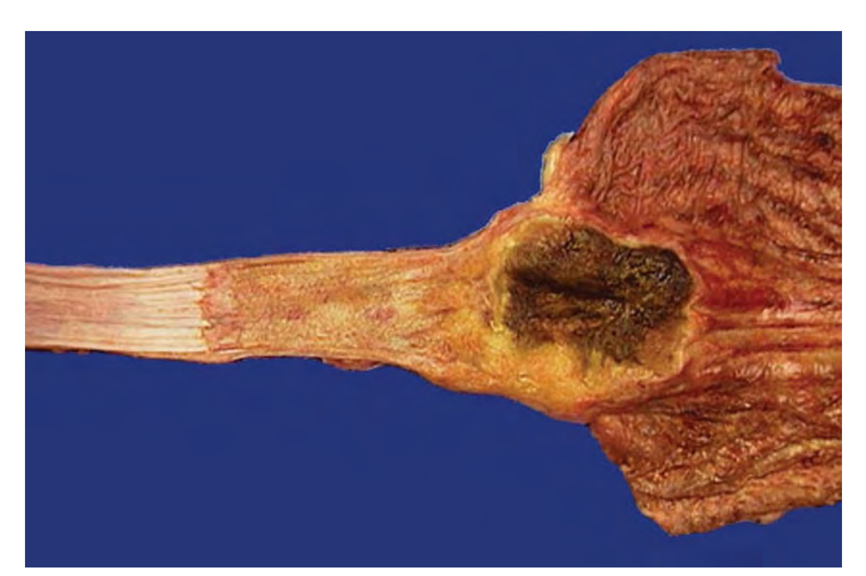


FIGURA 7-23 Adenocarcinoma, vista macroscópica

En el extremo izquierdo se observa la mucosa pardusca normal del esófago superior. El esófago distal está reemplazado por mucosa de Barrett, que presenta un aspecto macroscópico más oscuro y levemente eritematoso. En el esófago distal, en la proximidad de la unión gastroesofágica, hay un gran adenocarcinoma ulcerado que se extiende al estómago superior. Los adenocarcinomas se originan con más frecuencia en el esófago de Barrett, a menudo asociados a mutaciones del gen supresor tumoral *p53*, translocación nuclear de β-catenina y amplificación de c-*ERB B2*. Al igual que en el carcinoma de células escamosas, a menudo no hay síntomas precoces, de modo que el diagnóstico se hace cuando el cáncer está ya en fase avanzada y el pronóstico es malo.

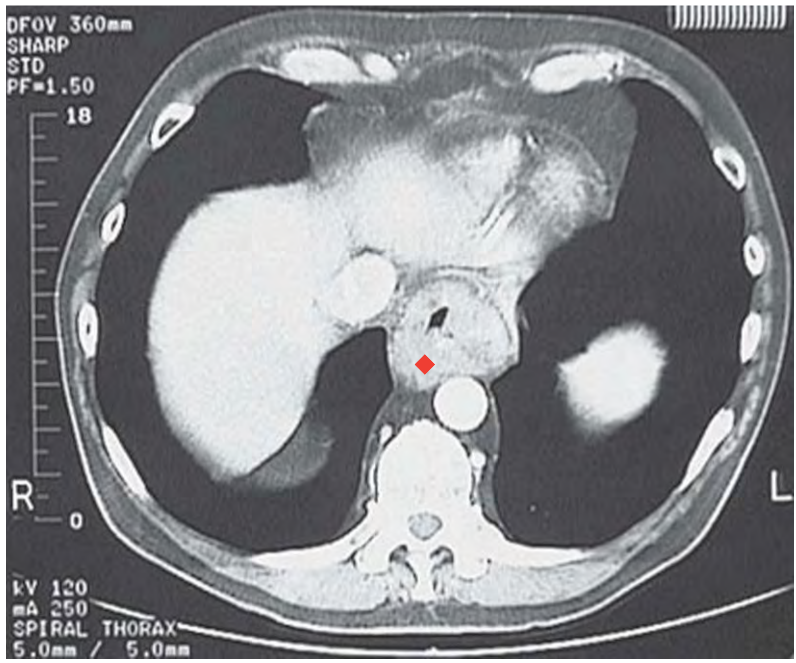


FIGURA 7-24 Adenocarcinoma, tomografía computarizada

En esta TC abdominal con contraste se aprecia una masa (◆) que rodea la luz esofágica y que corresponde a un adenocarcinoma del esófago inferior que se extiende al estómago superior. Este tumor se originó en una mucosa de Barrett asociada a reflujo gastroesofágico crónico. En la mucosa de Barrett, la displasia aumenta el riesgo de que con posterioridad se desarrolle un adenocarcinoma. El adenocarcinoma surge tras años de enfermedad de reflujo gastroesofágico no tratada y el paciente suele tener más de 40 años. El incremento del recambio de las células epiteliales y el aumento de la actividad proliferativa en la mucosa de Barrett favorecen el desarrollo de mutaciones y el descontrol del ciclo celular.



FIGURA 7-25 Adenocarcinoma, endoscopia

En esta imagen endoscópica del esófago inferior se aprecian áreas de mucosa friable de color rojo oscuro que corresponden a esófago de Barrett. Obsérvese la masa polipoidea que se proyecta en la luz esofágica y cuya biopsia puso de manifiesto un adenocarcinoma moderadamente diferenciado. Este paciente tenía una historia de 30 años de enfermedad de reflujo gastroesofágico mal controlada. Las manifestaciones clínicas de los carcinomas de esófago incluyen hematemesis, disfagia, dolor torácico y pérdida de peso.

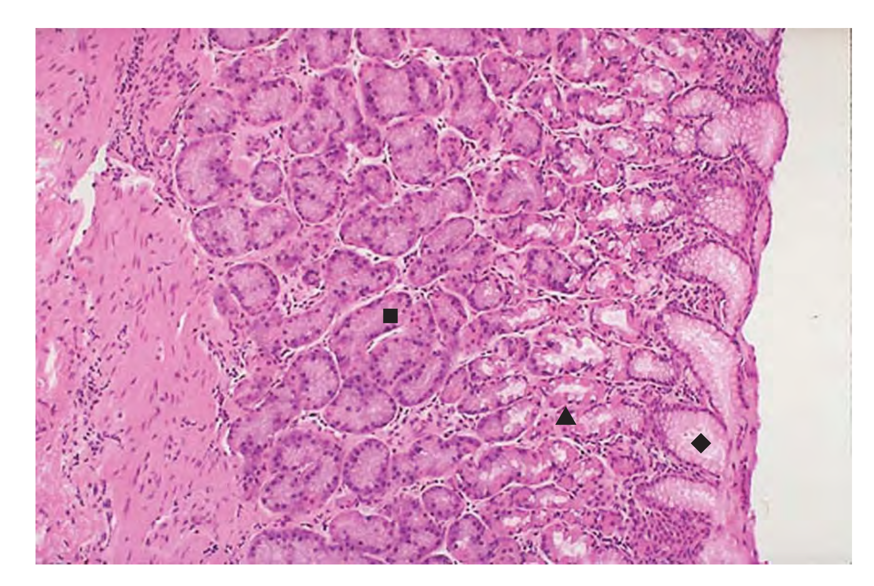


FIGURA 7-26 Mucosa gástrica normal, vista microscópica

La mucosa del fundus presenta criptas gástricas acortadas (◆), bajo las cuales hay glándulas alargadas (■). Estas glándulas fúndicas contienen células parietales (▲) que segregan ácido clorhídrico y factor intrínseco. El ácido se segrega mediante la bomba de H^+-K^++ATPasa («bomba de protones») en las células parietales bajo la influencia de la acetilcolina, que es segregada por el nervio vago y actúa sobre receptores muscarínicos, la histamina de los mastocitos que actúa sobre los receptores H_2 y la gastrina. Las glándulas fúndicas también tienen células principales que segregan pepsinógeno, que es una enzima proteolítica. Las células mucosas cúbicas del cuello de las glándulas segregan moco para proteger la mucosa contra el ácido y las secreciones enzimáticas.

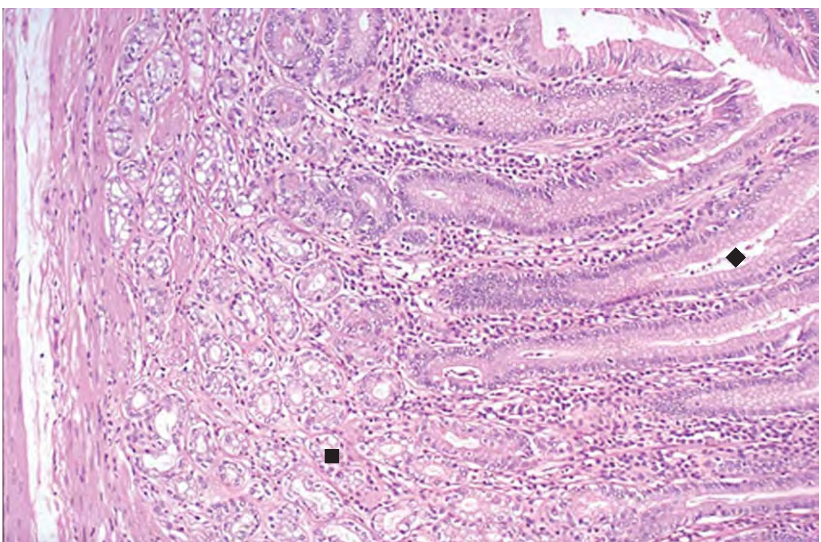
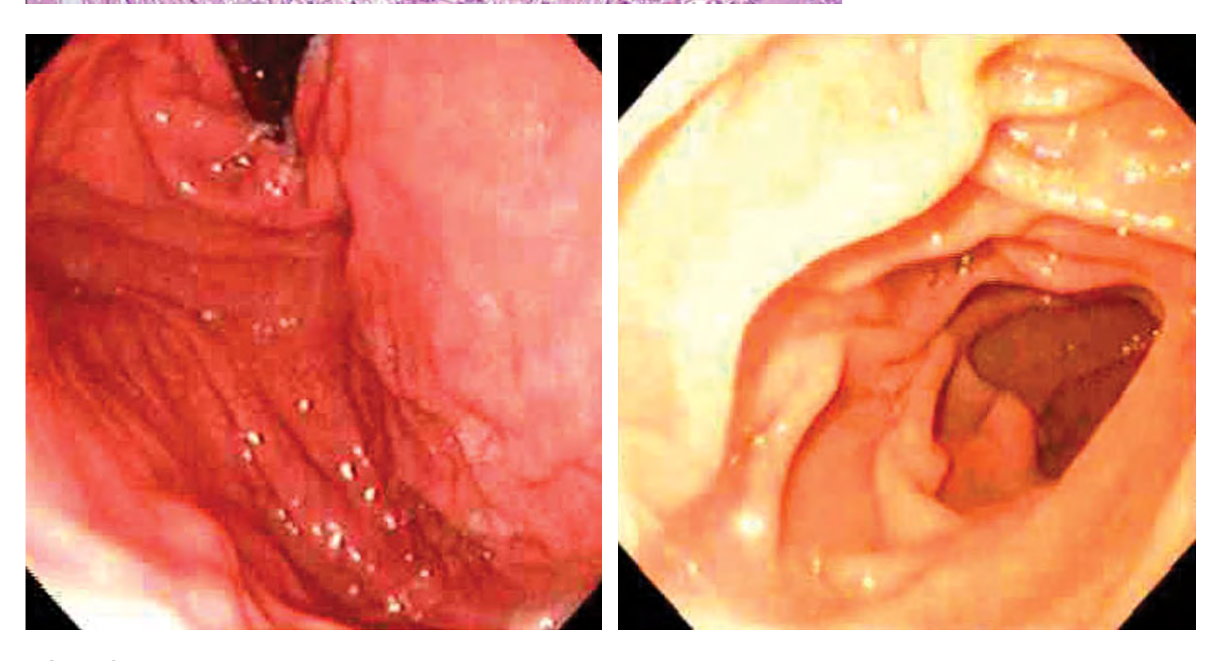


FIGURA 7-27 Mucosa gástrica normal, vista microscópica

El epitelio gástrico astral tiene criptas alargadas (◆), con glándulas más cortas (■) que las del fundus. En el estómago distal, en las regiones antral y pilórica, hay células mucosas cilíndricas en las criptas y las glándulas. Las células mucosas producen prostaglandinas que favorecen la producción de moco y bicarbonato y aumentan el flujo sanguíneo de la mucosa para protegerla de los efectos del ácido gástrico. Los movimientos peristálticos del estómago mezclan el quimo. La velocidad de vaciamiento gástrico está controlada en parte por la cantidad de H^+ y grasa que entra en el duodeno. La grasa duodenal aumenta la secreción de colecistocinina (CCK), que disminuye la velocidad de vaciamiento gástrico.



FIGURAS 7-28 y 7-29 Tubo digestivo superior normal, endoscopia

Abajo a la izquierda se muestra el aspecto normal del fundus gástrico, mientras que a la derecha puede apreciarse el aspecto normal del duodeno.



FIGURA 7-30 Hernia diafragmática congénita, vista macroscópica

La cúpula diafragmática izquierda está ausente, lo que permite la herniación del contenido abdominal hacia la cavidad torácica durante el desarrollo fetal. La sonda metálica está situada por detrás del pulmón izquierdo, que ha sido desplazado hacia el interior del tórax derecho por el estómago herniado. Bajo el estómago se sitúa el bazo, de color oscuro, que se superpone al lóbulo hepático izquierdo, herniado en dirección ascendente. La incursión del contenido abdominal en el interior de la cavidad torácica produce hipoplasia pulmonar. Aunque las hernias diafragmáticas pueden ser anomalías congénitas aisladas y potencialmente reparables, la mayoría se asocian a anomalías múltiples y con frecuencia presentan anomalías cromosómicas como la trisomía 18.



FIGURA 7-31 Estenosis pilórica, vista macroscópica

Obsérvese el músculo hipertrófico (▲) del píloro. La estenosis pilórica es rara, pero es la causa de vómitos en «proyectil» en los lactantes entre las 3 y las 6 semanas de edad. La hipertrofia muscular puede ser tan prominente que produzca una masa palpable. La estenosis manifiesta el fenómeno genético del «umbral de riesgo», según el cual la enfermedad se manifiesta en presencia de más riesgos genéticos. La incidencia es de 1 en 300 a 900 nacidos vivos, y se ve afectado con más frecuencia el sexo masculino que el femenino, pues en este último deben concurrir más factores de riesgo para que la enfermedad aparezca.

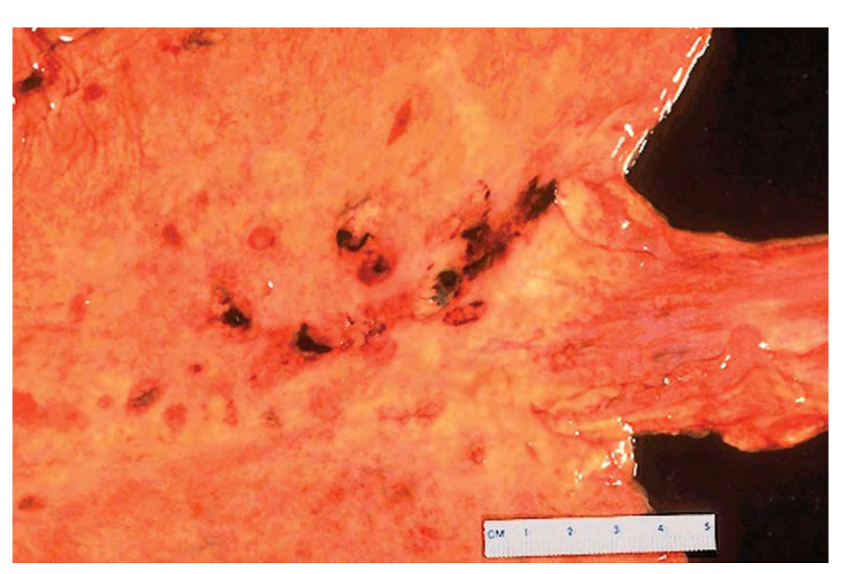


FIGURA 7-32 Gastropatía, vista macroscópica

Aquí se muestran varias áreas grandes e irregulares de hemorragia gástrica cuya mejor denominación es *erosiones*, pues la mucosa superficial está erosionada pero no completamente eliminada. Tales erosiones son características del proceso patológico llamado *gastropatía*, término clínico que describe varios patrones diferentes de lesión del epitelio o endotelio de la mucosa gástrica, con daño y hemorragia de la mucosa pero sin inflamación significativa. Las causas de gastropatía son similares a las de la gastritis aguda e incluyen fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos, alcohol, estrés, reflujo biliar, uremia, hipertensión portal, radiación y quimioterapia. En este caso, los hallazgos son compatibles con gastropatía erosiva.

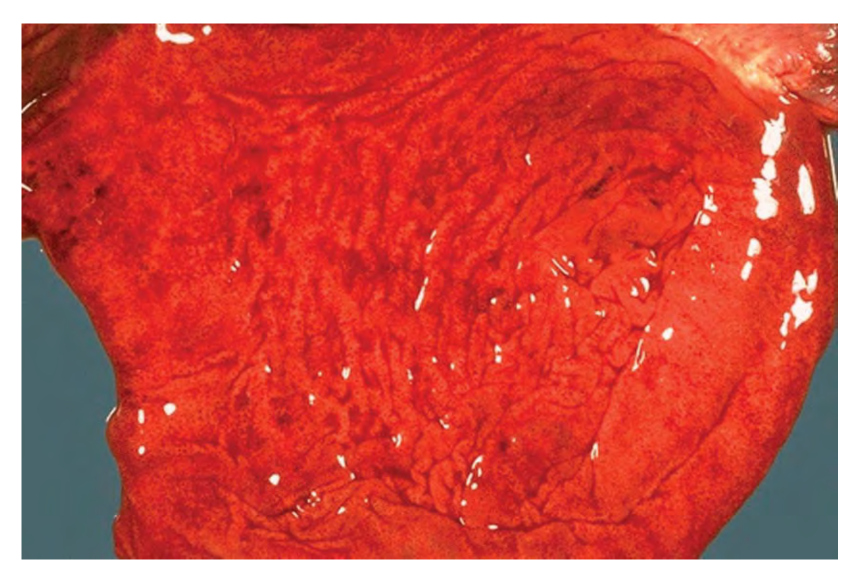


FIGURA 7-33 Gastritis aguda, vista macroscópica

La mucosa gástrica del fundus es difusamente hiperémica, con petequias múltiples, pero no hay erosiones ni ulceraciones. La gastritis aguda (también llamada *gastritis hemorrágica*, o *gastritis aguda erosiva* si hay erosiones de la mucosa) puede producirse por isquemia (shock, quemaduras o traumatismos) o toxinas como el alcohol, los salicilatos o los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. La lesión de la barrera mucosa permite la difusión retrógrada del ácido. Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar hemorragia masiva. Las lesiones pueden progresar a erosiones o ulceraciones. La hipersecreción gástrica secundaria al estrés puede dar lugar a úlceras de estómago asiociadas a las quemaduras (úlceras de Curling) o a los traumatismos del sistema nervioso (úlceras de Cushing).

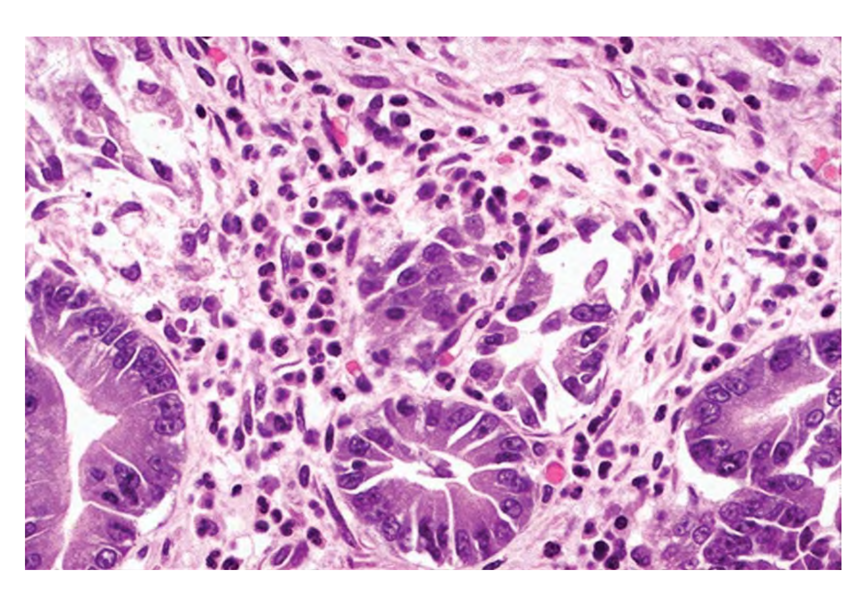


FIGURA 7-34 Gastritis aguda, vista microscópica

Los hallazgos microscópicos incluyen hemorragia, edema y grados variables de inflamación aguda con infiltrados neutrófilos. En esta mucosa gástrica, las glándulas y la lámina propia se hallan infiltradas por neutrófilos. Los hallazgos clínicos característicos incluyen dolor epigástrico, que puede ser desde leve hasta intenso, náuseas y vómitos. En los casos graves hay hematemesis significativa, particularmente en los pacientes con historia de alcoholismo crónico, y se aplica el término de *gastritis aguda hemorrágica*. Aunque la presencia de ácido gástrico es un antecedente necesario para la ulceración, la cantidad de ácido no suele ser el factor determinante del desarrollo de la mayoría de las úlceras gástricas.

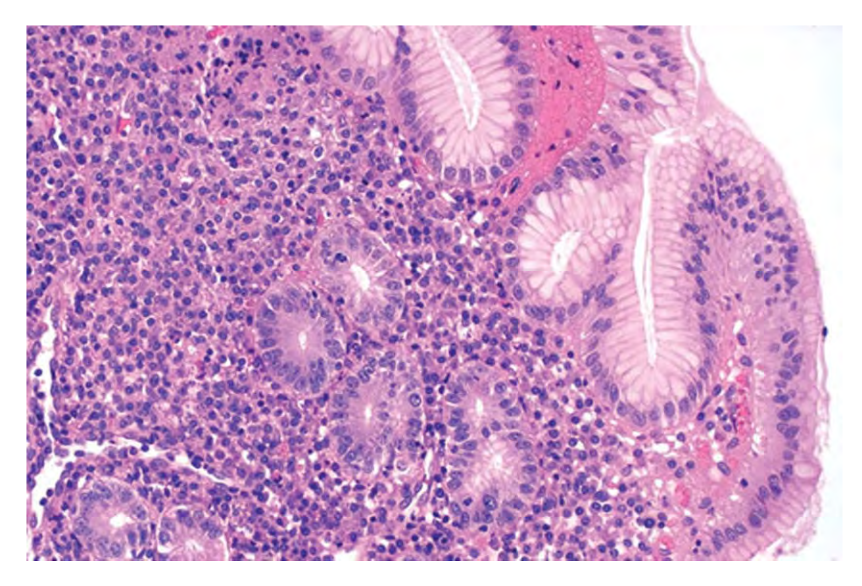


FIGURA 7-35 Gastritis crónica, vista microscópica

La gastritis crónica inespecífica (antral) está producida, de forma característica, por la infección por *Helicobacter pylori*. Otras causas incluyen el reflujo biliar y los fármacos (salicilatos y alcohol). Los infiltrados de células inflamatorias se componen principalmente de linfocitos y plasmáticas, y ocasionalmente de algunos neutrófilos. La atrofia de la mucosa y la metaplasia intestinal son secuelas que pueden constituir el primer paso en la progresión a adenocarcinoma gástrico. En presencia de anticuerpos dirigidos contra las células parietales o contra el factor intrínseco, puede desarrollarse la forma autoimmune de gastritis, con la producción de gastritis atrófica y anemia perniciosa. La concentración de gastrina sérica en ayunas es inversamente proporcional a la producción de ácido gástrico, y la gastrina sérica elevada sugiere gastritis atrófica.

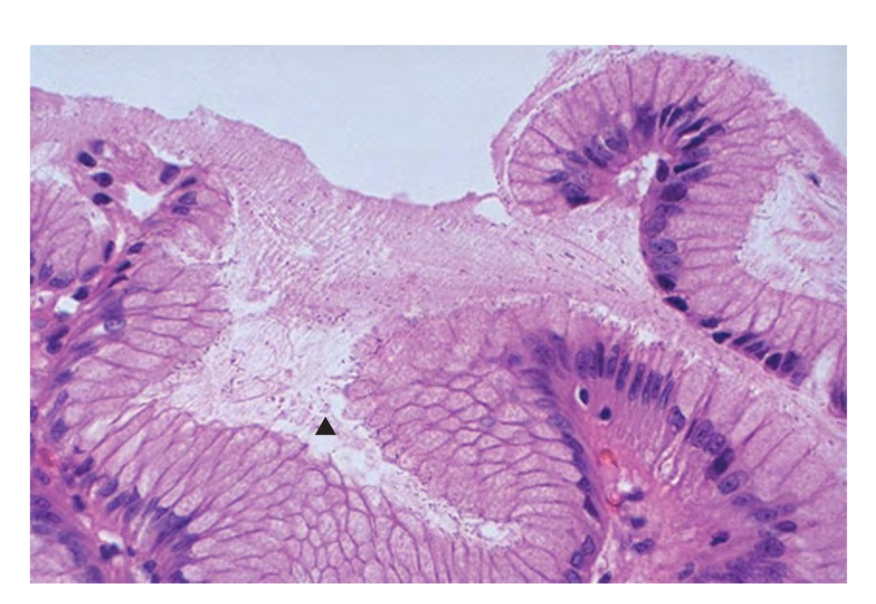


FIGURA 7-36 *Helicobacter pylori,* vista microscópica

H. pylori es una bacteria gramnegativa, pequeña, con forma de bacilo helicoidal que reside en condiciones microaeróbicas en un microambiente neutro entre el moco y las células cilíndricas superficiales de la mucosa. Los organismos son bacilos levemente eosinófilos (▲) con esta tinción de hematoxilina-eosina. Las cepas de *H. pylori* que poseen la isla de patogenicidad *cag* inducen una gastritis más grave y aumentan el riesgo de desarrollar úlcera péptica y cáncer gástrico. Estos organismos no invaden o lesionan directamente la mucosa, sino que más bien cambian el microambiente del estómago y producen daño de la mucosa. Los organismos de *H. pylori* contienen ureasa y producen una nube protectora envolvente de amoníaco para resistir al ácido gástrico. La prueba de la urea en el aliento se utiliza para detectar la presencia de *H. pylori*.

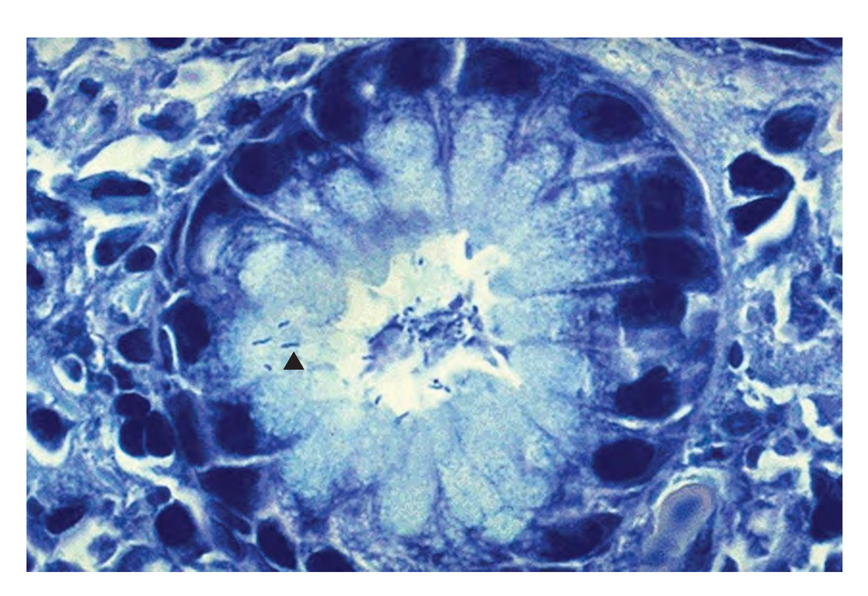


FIGURA 7-37 *Helicobacter pylori,* vista microscópica

Los organismos de *H. pylori* (▲) estimulan la producción de citocinas por las células epiteliales, que reclutan y activan células immunes e inflamatorias en la lámina propia subyacente. Se suele pensar que esta infección se adquiere en la infancia, pero que los cambios inflamatorios progresan durante toda la vida. Sólo una minoría de los numerosos pacientes (20% de la población norteamericana) infectada por *H. pylori* desarrolla las complicaciones de gastritis crónica, úlceras gástricas, úlceras duodenales, linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) o adenocarcinoma. *H. pylori* se encuentra en el moco del epitelio de superficie en la mayoría de los pacientes con gastritis activa. Aquí se muestran los organismos con la tinción del azul de metileno.

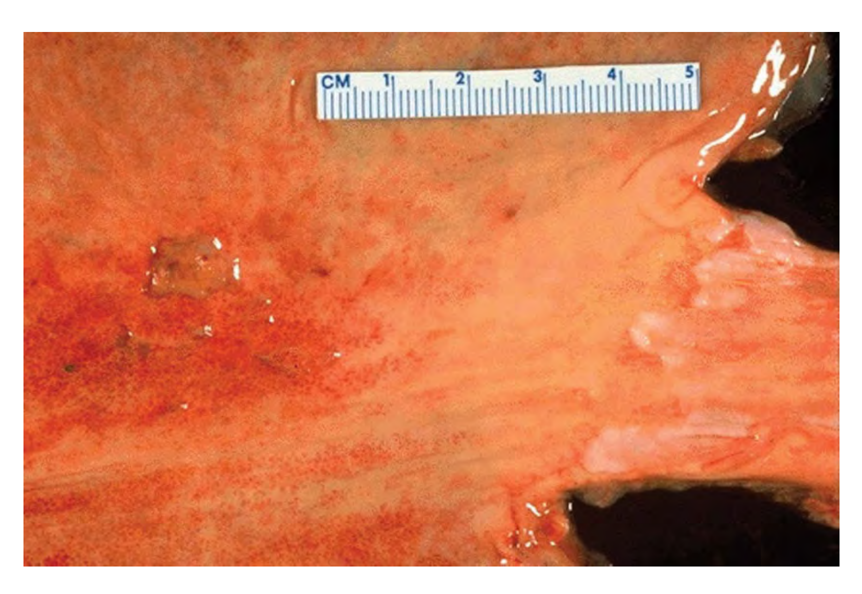
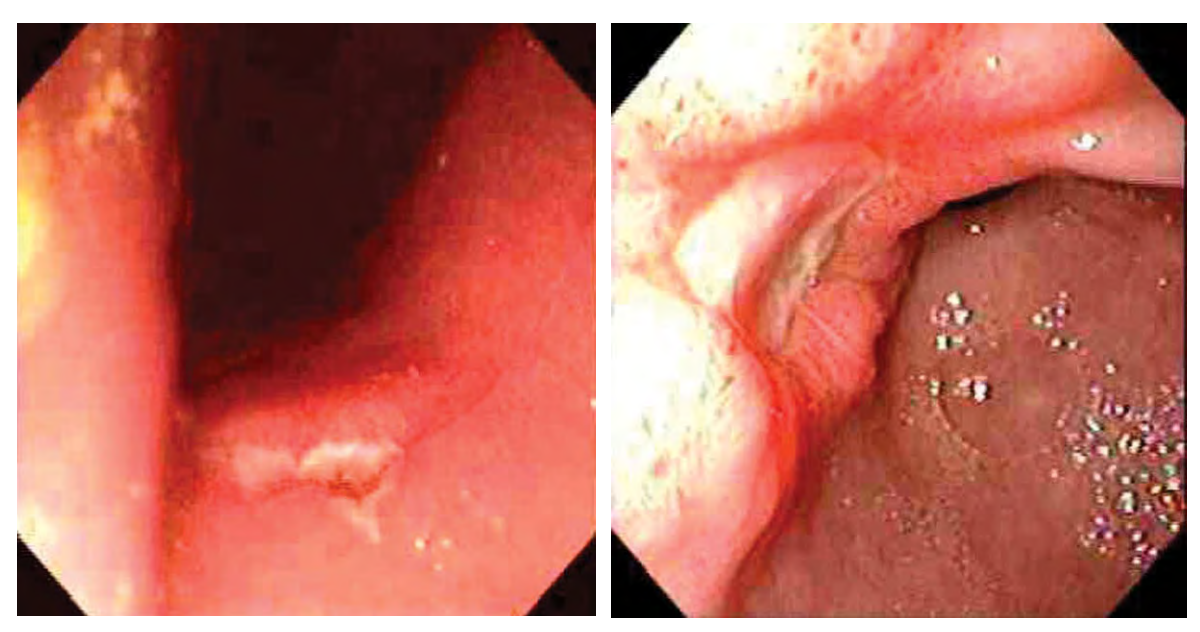


FIGURA 7-38 Úlcera gástrica aguda, vista macroscópica

Una úlcera es un área en la que se ha perdido todo el grosor de la mucosa (una erosión es una pérdida de tan sólo parte del grosor de la mucosa). Las úlceras pueden complicarse con hemorragia, penetración (extensión a un órgano adyacente), perforación (comunicación con la cavidad peritoneal) y estenosis (debida a cicatrización). Aquí se muestra, en el fundus superior, una úlcera gástrica aguda superficial, de 1 cm, bien delimitada, con hiperemia circundante. Esta úlcera probablemente es benigna. Sin embargo, todas las úlceras gástricas deben biopsiarse para descartar malignidad. Pueden verse úlceras gástricas aisladas en la gastritis crónica atrófica; en general se localizan en el antro y curvatura menor o en la unión del antro y el cuerpo. *H. pylori* es la causa más común, seguido de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Los pacientes son en general normoclorhídricos o hipoclorhídricos.



FIGURAS 7-39 y 7-40 Úlceras gástricas agudas, endoscopia

Hay una pequeña úlcera prepilórica en la ilustración izquierda y una úlcera antral de mayor tamaño en la ilustración derecha. Todas las úlceras gástricas deben biopsiarse, puesto que la mera inspección macroscópica no puede determinar si existe malignidad. Las úlceras gástricas de pequeño tamaño y buena delimitación tienen mayor probabilidad de ser benignas.

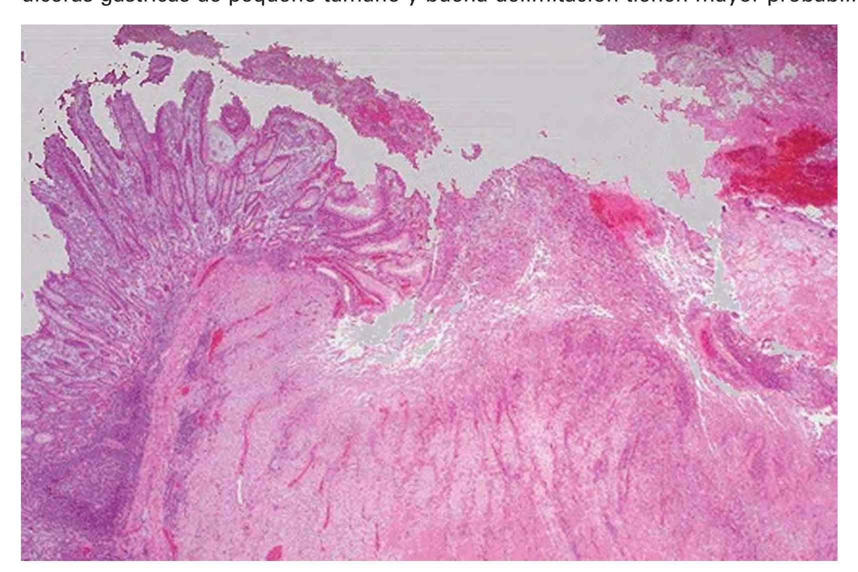


FIGURA 7-41 Úlcera gástrica aguda, vista microscópica

Obsérvese la pérdida del epitelio y la penetración de la úlcera en la muscularis. Esta úlcera está bien delimitada; a la izquierda hay mucosa gástrica normal que se precipita en un cráter ulceroso profundo cuya base contiene restos inflamados y necróticos. En la base de la úlcera hay una rama arterial erosionada que sangra. Las úlceras penetran más profundamente con el tiempo si permanecen activas y no cicatrizan. La penetración produce dolor. Si la úlcera penetra a través de la muscularis y la adventicia, se dice que la úlcera ha «perforado», dando lugar a un abdomen agudo con peritonitis, y en la radiografía de abdomen puede verse aire libre.

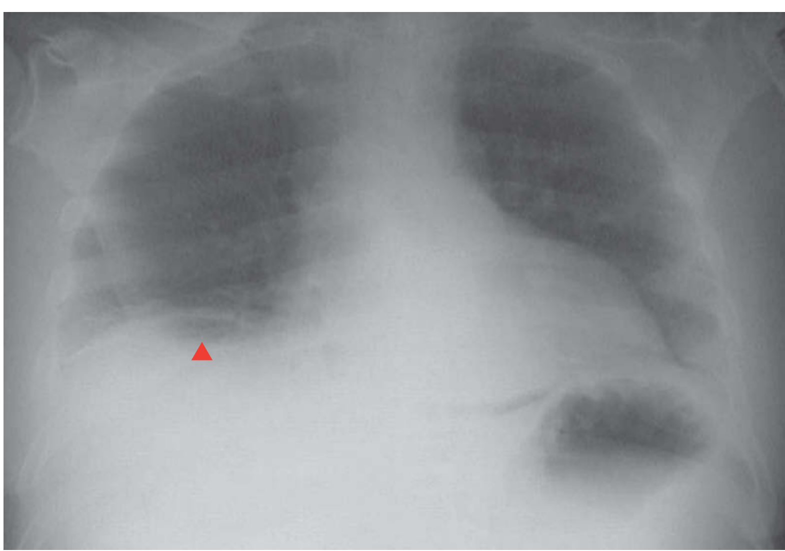


FIGURA 7-42 Úlcera gástrica perforada, radiografía

En esta radiografía portátil anteroposterior de tórax en posición erecta se observa aire libre (▲) bajo la cúpula diafragmática derecha. Este paciente había sufrido la perforación de una úlcera péptica duodenal. El aire intraluminal liberado por una víscera perforada puede detectarse como aire libre peritoneal y un buen sitio para detectarlo es bajo la hoja diafragmática en una radiografía simple de abdomen en posición erecta. Estos pacientes presentan un «abdomen agudo», con dolor y sepsis. La patogenia de las úlceras duodenales es la hiperacidez. Estas úlceras se localizan en el duodeno proximal y se asocian a duodenitis péptica. Casi todas las úlceras duodenales se asocian a infección gástrica por *H. pylori*.



FIGURA 7-43 Adenocarcinoma, vista macroscópica

Aquí se muestra una úlcera gástrica. Es superficial y mide de 2 a 4 cm. La biopsia de esta úlcera puso de manifiesto malignidad, de modo que se resecó el estómago, tal como puede apreciarse aquí. En Estados Unidos, la mayoría de los cánceres de estómago se descubren en estadios tardíos, cuando la neoplasia ya ha invadido o metastatizado. *Todas* las úlceras gástricas y *todas* las masas gástricas deben biopsiarse, ya que no es posible determinar la existencia de malignidad únicamente por el aspecto macroscópico. Por el contrario, prácticamente todas las úlceras pépticas duodenales son benignas. A nivel mundial, el carcinoma gástrico es el segundo cáncer más frecuente, pero la incidencia ha ido disminuyendo en las últimas décadas en Estados Unidos.

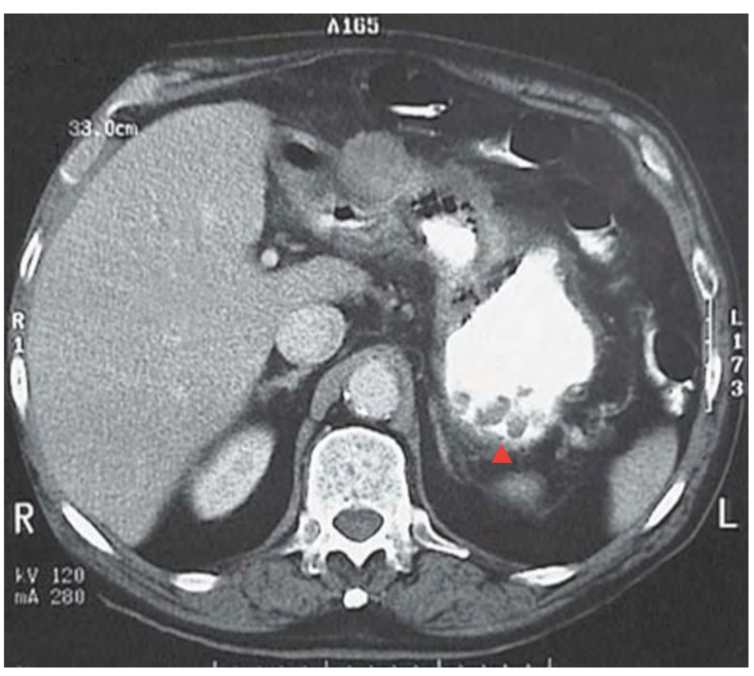


FIGURA 7-44 Adenocarcinoma, tomografía computarizada

En esta TC abdominal con contraste se observa una masa exofítica (▲) que distorsiona el antro gástrico. Se trata de un adenocarcinoma. Este paciente había tenido infección por *H. pylori* con gastritis crónica durante muchos años. Sin embargo, pocos individuos con infección por *H. pylori* desarrollan cáncer gástrico. Los riesgos, incluyendo factores dietéticos tales como la ingesta de comidas en escabeche o ahumadas, nitritos productores de nitrosaminas y sal en exceso, predisponen al desarrollo del tipo intestinal de cáncer gástrico, y los cambios en los patrones dietéticos han producido un descenso sostenido de esta forma de cáncer. Los factores de riesgo de la forma difusa de cáncer gástrico están menos bien definidos. Las manifestaciones clínicas incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, hematemesis, pérdida de peso, alteraciones del hábito intestinal y disfagia. Los cánceres gástricos iniciales, confinados a la mucosa, son en general asintomáticos y se detectan mediante cribado endoscópico.

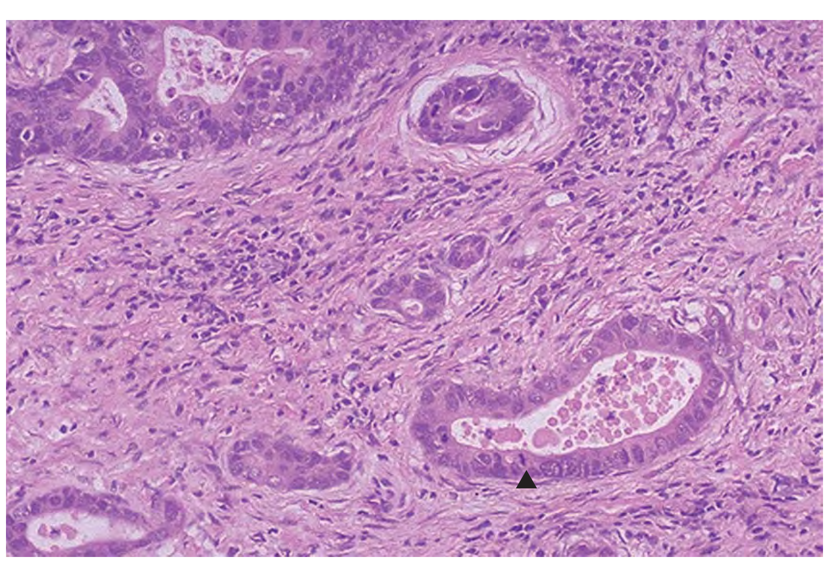


FIGURA 7-45 Adenocarcinoma, vista microscópica

Este tipo intestinal de adenocarcinoma gástrico tiene glándulas neoplásicas que infiltran la submucosa. Algunas células presentan mitosis (▲). Las células tienen aumento de la proporción núcleo-citoplasma e hipercromasia nuclear. Hay una reacción desmoplásica de la estroma a estas glándulas infiltrantes. Las anomalías genéticas en el tipo intestinal de cáncer gástrico incluyen mutación de *p53*, expresión anormal de E-cadherina e inestabilidad de los genes *TGFβ* y *BAX*.



FIGURA 7-46 Adenocarcinoma, vista macroscópica

Éste es un ejemplo de linitis plástica, que es un adenocarcinoma gástrico infiltrante difuso que proporciona al estómago un aspecto encogido, «en bota de vino», con erosión extensa de la mucosa, ulceración y engrosamiento pronunciado de la pared gástrica. Este tipo de carcinoma gástrico tiene mal pronóstico. Los cánceres gástricos más localizados con frecuencia se localizan en la curvatura menor y presentan ulceración. El tipo intestinal de cáncer gástrico suelen originarse a partir de lesiones precursoras y asociarse a la infección por *H. pylori*. La incidencia menguante de cánceres gástricos de tipo intestinal en Estados Unidos probablemente esté relacionada con el descenso de la prevalencia de la infección por *H. pylori*. La incidencia del tipo difuso de cáncer gástrico aquí mostrado ha permanecido constante a lo largo del tiempo.

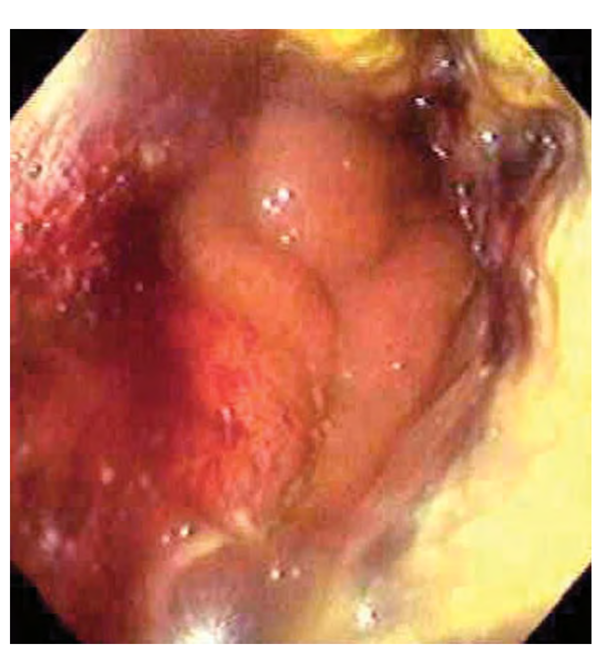


FIGURA 7-47 Adenocarcinoma, endoscopia

El examen endoscópico del patrón de linitis plástica del adenocarcinoma gástrico de tipo difuso pone de manifiesto erosión extensa de la mucosa.

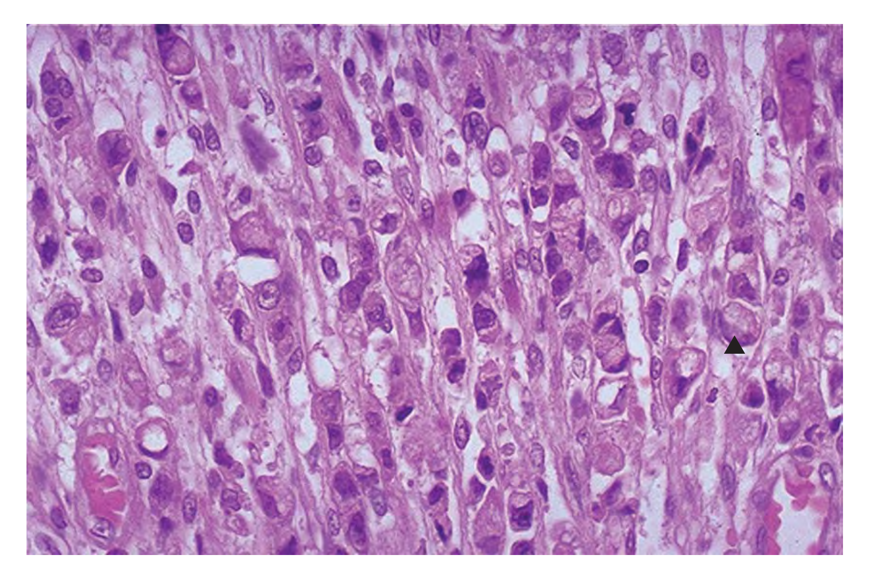


FIGURA 7-48 Adenocarcinoma, vista microscópica

Este tipo difuso de adenocarcinoma gástrico es tan pobremente diferenciado que las glándulas no son visibles. En su lugar se ven hileras de células neoplásicas infiltrantes con pleomorfismo pronunciado. Numerosas células neoplásicas tienen el citoplasma ocupado por vacuolas claras de mucina (▲), que desplazan al núcleo a la periferia de la célula. Éste es el patrón de células «en anillo de sello», característico del tipo difuso de adenocarcinoma gástrico, que tiende a ser muy infiltrante y, por tanto, tiene mal pronóstico.

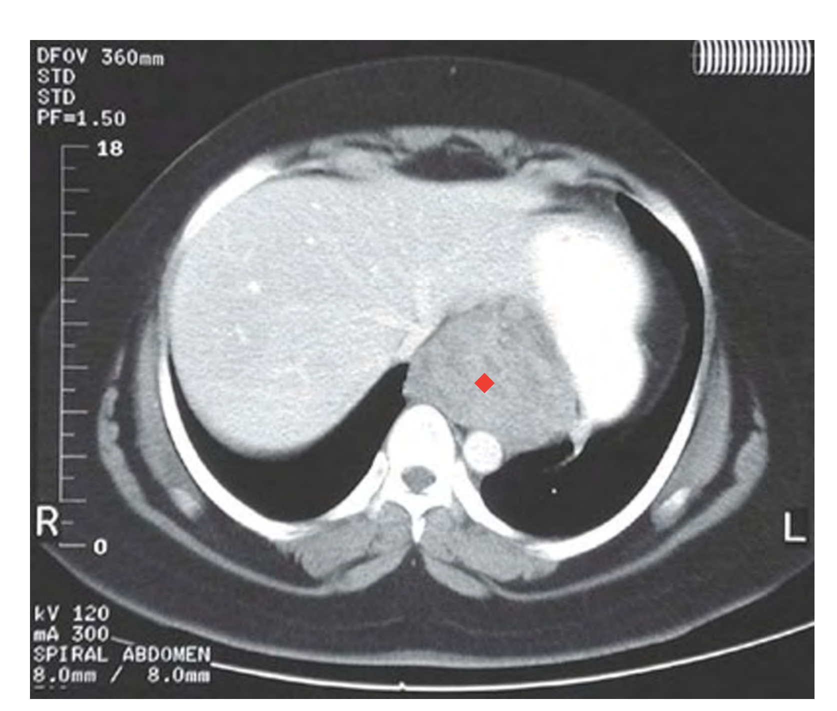


FIGURA 7-49 Tumor estromal gastrointestinal, tomografía computarizada abdominal

Esta masa de gran tamaño (◆) es un tumor estromal gastrointestinal (GIST) que afecta al esófago inferior y se extiende al fundus gástrico superior. La atenuación de la masa está disminuida y presenta cierta variabilidad debida a cambios necróticos y quísticos. Los márgenes están bien definidos. Estas lesiones se solían clasificar como tumores de músculo liso, pero ahora se piensa que su origen son las células intersticiales de Cajal, que forman parte del plexo mientérico que controla la peristalsis gastrointestinal.

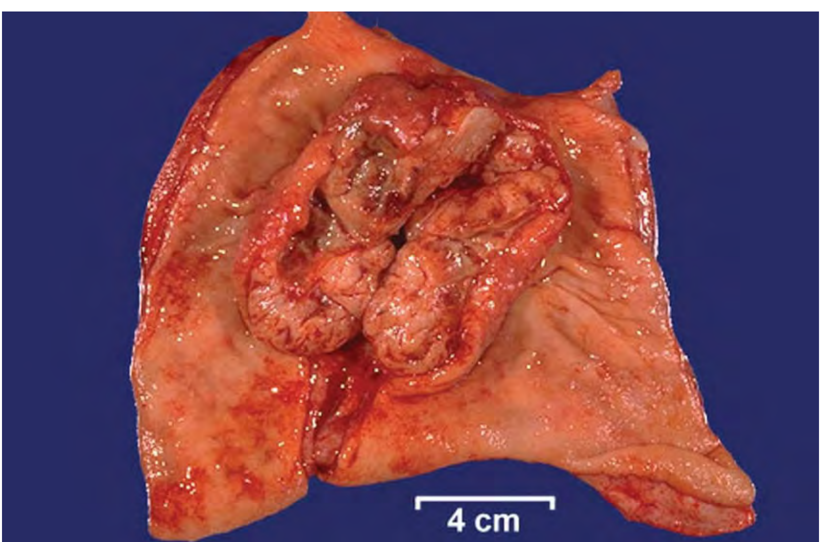


FIGURA 7-50 Tumor estromal gastrointestinal, vista macroscópica

El GIST (del inglés *gastrointestinal stromal tumor)* que aquí se muestra es una masa prominente que se originó en la pared muscular del estómago y creció de forma exofítica en la luz, reteniendo un revestimiento mucoso excepto en el área central ulcerada. Los GIST pueden ser solitarios o múltiples.

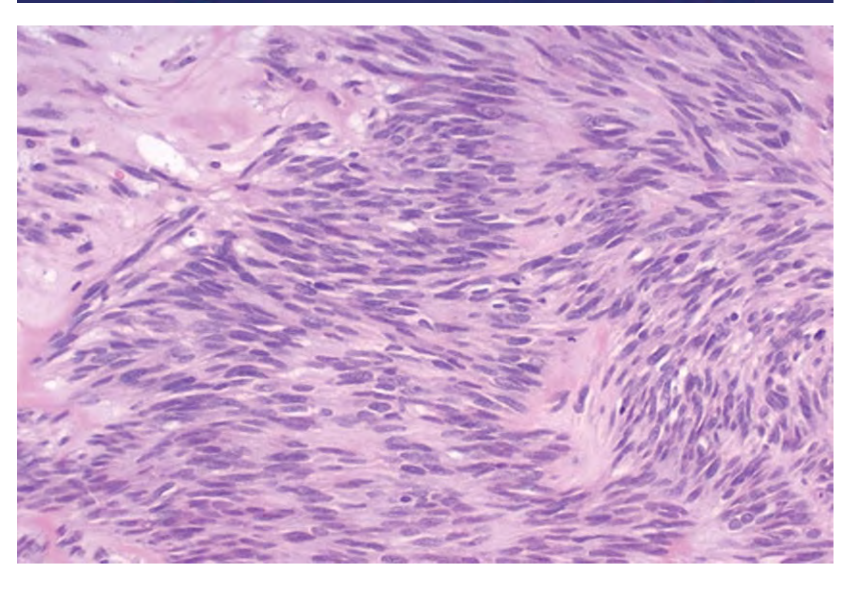


FIGURA 7-51 Tumor estromal gastrointestinal, vista microscópica

Los GIST pueden subclasificarse en los tipos fusiforme, epitelioide o mixto. Aquí hay haces de células fusiformes, que son características del GIST. El estudio inmunohistoquímico para c-*KIT* (CD117) es positivo en el 95% de los GIST, y para CD34 lo es en el 70% de los casos. Además de las mutaciones de c-*KIT*, se detectan mutaciones del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, cadena A *(PDGFA)* en el 35% de los GIST. La potencialidad biológica de estos tumores es difícil de evaluar. Los rasgos más importantes son el número de mitosis, el tamaño y la celularidad. Un inhibidor de la tirosincinasa (STI571) de reciente diseño se ha mostrado efectivo en el tratamiento de este tumor.

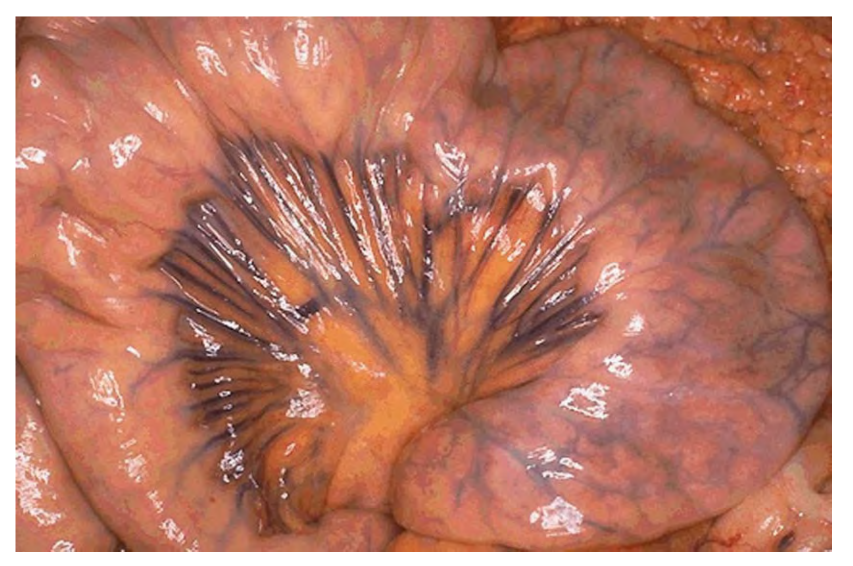


FIGURA 7-52 Intestino delgado y mesenterio normales, vista macroscópica

Aquí se ve un asa intestinal con el mesenterio correspondiente. Obsérvese el extenso drenaje venoso, que desembocará en el sistema venoso portal. Las arcadas de las arterias que suministran sangre al intestino discurren por la misma localización mesentérica. El intestino es suministrado por ramas y colaterales del tronco celíaco, la arteria mesentérica superior y la arteria mesentérica inferior, que proporcionan al intestino un riego arterial con extensas anatomosis, lo que hace más difícil que se produzca un infarto. Nótese la superficie peritoneal lisa y brillante del intestino delgado.



FIGURA 7-53 Intestino delgado normal, vista macroscópica

Éste es el aspecto normal del íleon terminal. En la imagen superior se observa la válvula ileocecal y hay varias placas de Peyer, ovaladas y oscuras, en la mucosa. En la imagen inferior se aprecia una placa de Peyer oval y prominente, que es una concentración de tejido linfoide submucoso. En el duodeno, la lámina propia y la submucosa tienen proporcionalmente más tejido linfoide que el resto del tubo digestivo. El íleon tiene tejido linfoide submucoso más prominente, que ofrece el aspecto de pequeños nódulos o de placas de Peyer ovoideas y alargadas. Sin embargo, hay tejido linfoide asociado al intestino (GALT) desde la porción posterior de la lengua hasta el recto, constituyendo en conjunto el mayor órgano linfoide del cuerpo humano.



FIGURA 7-54 Intestino delgado normal, vista microscópica

La mucosa del intestino delgado tiene vellosidades superficiales tapizadas por células cilíndricas (◆) y células caliciformes dispersas (▲). Las vellosidades terminan en la lámina propia como luces glandulares denominadas *criptas de Lieberkühn* (■). Las vellosidades aumentan considerablemente la superficie absortiva. El yeyuno tiene pliegues más prominentes (plicas) de la mucosa para aumentar el área absortiva. Cada vellosidad intestinal contiene un canal linfático conocido como *quilífero*. La principal inmunoglobulina segregada por las células plasmáticas del tubo digestivo (y del aparato respiratorio) es la inmunoglobulina A (IgA), denominada IgA secretora. Esta última se une a proteínas en el glucocáliz de las microvellosidades del ribete absortivo para neutralizar a agentes lesivos tales como los organismos infecciosos.

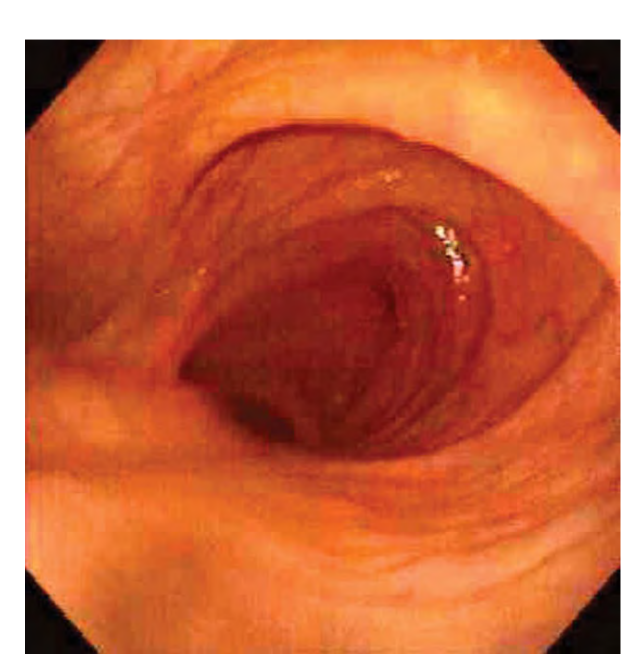


FIGURA 7-55 Colon transverso normal, endoscopia

Obsérvense los pliegues (haustras) característicos de la mucosa del colon. La función del colon es principalmente la de absorber la mayor parte del agua y electrolitos procedentes del intestino delgado para concentrar el volumen de las heces, de modo que tan sólo se pierdan en las heces alrededor de 100 ml de agua al día. Aproximadamente de 7 a 10 l de gas atraviesan el colon cada día, primariamente como consecuencia del crecimiento de la flora bacteriana normal, aunque sólo alrededor de medio litro se expulsa en forma de flatulencia. Los componentes gaseosos incluyen aire deglutido (nitrógeno y oxígeno) junto con metano e hidrógeno procedentes de los procesos digestivos y el crecimiento bacteriano. La enfermedad del colon irritable no presenta hallazgos macroscópicos ni microscópicos, pero se produce por respuestas sensoriales anormalmente exageradas a estímulos fisiológicos del gas intestinal; emperora con el estrés y los fármacos anticolinérgicos pueden proporcionar alivio temporal.

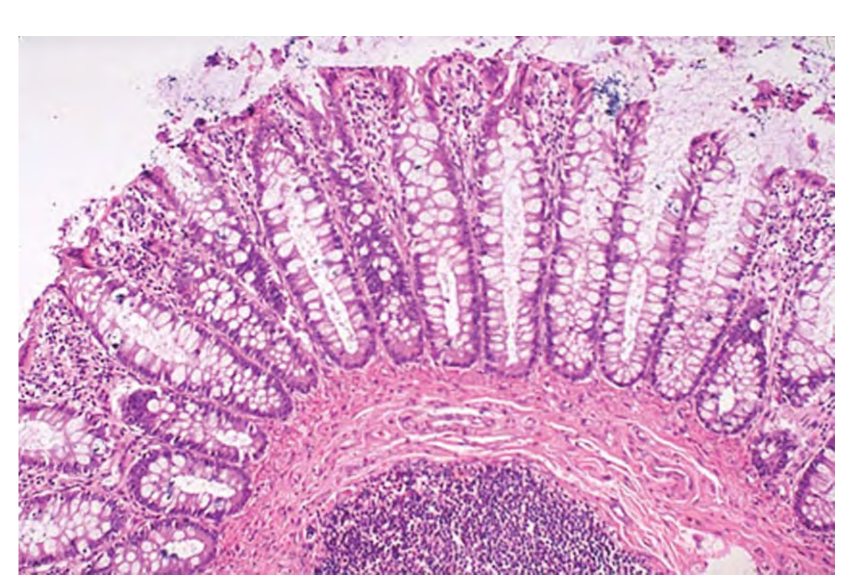


FIGURA 7-56 Colon normal, vista microscópica

La mucosa del colon ofrece una arquitectura de largas glándulas tubulares (criptas de Lieberkühn) tapizadas por células mucosas cilíndricas. Las células caliciformes son numerosas y proporcionan lubricación para el tránsito de las heces. Los nódulos linfoides están en la lámina propia y submucosa. La capa longitudinal externa de músculo coalesce en largas bandas denominadas *taenia coli*. En la unión anorrectal hay una transición de la mucosa desde células cilíndricas que tapizan las criptas a mucosa escamosa estratificada. Tanto por encima como por debajo de esta unión hay venas submucosas prominentes (venas hemorroidales internas y externas), que cuando se dilatan forman las hemorroides, con prurito y hemorragia. Una capa de músculo esquelético en el ano proporciona un esfínter bajo control voluntario.



FIGURA 7-57 Células endocrinas intestinales normales, vista microscópica

Las áreas de punteado negro identifican las células enteroendocrinas (neuroendocrinas) dispersas de las criptas del intestino delgado (células de Kulchitsky). Estas células se hallan dispersas por las glándulas y son más numerosas en el intestino delgado distal. Hay una gran variedad de células enteroendocrinas en la mucosa intestinal. Cuando la comida alcanza el intestino delgado, algunas células liberan colecistocinina (CCK), que retrasa el vaciamiento gástrico y estimula la digestión haciendo que la vesícula biliar se contraiga y libere sales biliares que ayudan a digerir los lípidos. La CCK también induce la liberación de varias enzimas de las células acinares del páncreas.



FIGURA 7-58 Onfalocele, vista macroscópica

Aquí se muestra un defecto en la línea media de la pared ventral del abdomen en una recién nacida. Este defecto afecta a la región del cordón umbilical y, en consecuencia, se le denomina *onfalocele*. Obsérvese que hay una delgada membrana que recubre el contenido abdominal herniado (que incluye asas intestinales e hígado). Puesto que este intestino se ha desarollado principalmente fuera de la cavidad abdominal durante la vida fetal, presenta una malrotación, y la cavidad abdominal no se ha formado de manera apropiada (es demasiado pequeña). Así pues, este defecto tiene que repararse en varias fases. El onfalocele puede presentarse de forma esporádica, pero en la mayoría de los casos se asocia a otras malformaciones congénitas y puede ser la consecuencia de una anomalía genética como la trisomía 18.

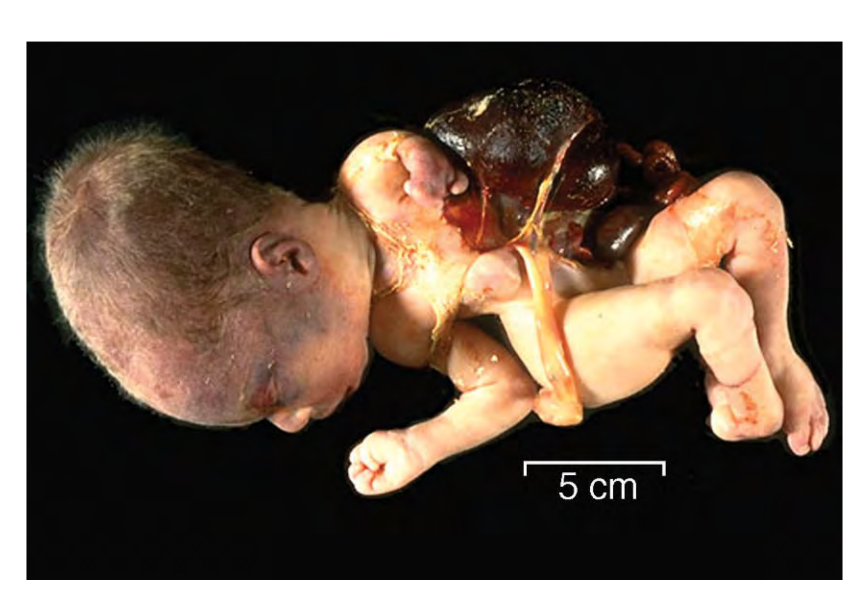


FIGURA 7-59 Gastrosquisis, vista macroscópica

Hay un gran defecto lateral de la pared abdominal, que no afecta al cordón y no está recubierto por una membrana. La mayor parte del intestino, estómago e hígado se han desarrollado fuera de la cavidad abdominal. Esta gastrosquisis se asocia al complejo de extremidades y pared abdominal *(limb-body wall [LBW] complex)*, a veces llamado *síndrome de las bridas amnióticas*, pero tales bridas fibrosas pueden estar presentes tan sólo en la mitad de los casos del complejo LBW. Se produce por una alteración amniótica precoz, que tiene lugar de forma esporádica durante el desarrollo embrionario y no forma parte de una anomalía genética definida. Aquí se ven, en asociación al complejo LBW, reducciones de las extremidades (en particular, la extremidad superior izquierda) y escoliosis. En este caso no hay hendiduras ni defectos craneofaciales, que también pueden ser parte del complejo LBW.

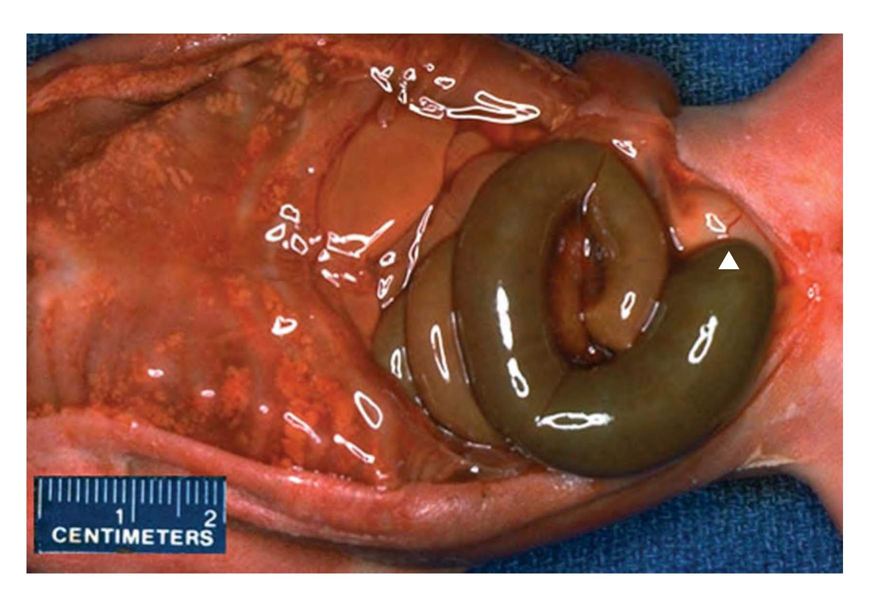


FIGURA 7-60 Atresia intestinal, vista macroscópica

El intestino repleto de meconio que se muestra aquí acaba en fondo de saco (▲). Se trata de una obstrucción completa o atresia. La obstrucción parcial o incompleta se denomina *estenosis*. Tal defecto a menudo se presenta junto a otras anomalías. Las atresias intestinales *in utero* se acompañan de polihidramnios, ya que quedan impedidas la deglución y absorción de líquido amniótico por el feto. La atresia es rara, pero una localización en que puede verse es el duodeno, y la mitad de todas las atresias duodenales tienen lugar en el síndrome de Down, aunque, a la inversa, pocos casos con síndrome de Down tienen atresia duodenal. Mediante ecografía se aprecia el signo de la «burbuja doble», que es consecuencia de la dilatación del duodeno situado proximalmente a la atresia, que acompaña a la burbuja gástrica normal.



FIGURA 7-61 Divertículo de Meckel, vista macroscópica

Las anomalías congénitas del intestino consisten principalmente en divertículos o atresias, que a menudo se asocian a otras anomalías congénitas. Aquí se observa la anomalía congénita más común del aparato digestivo: el divertículo de Meckel (*). Recuérdese el número 2: aproximadamente el 2% de los individuos lo tienen y en general se localizan a 2 pies (60 cm) de la válvula ileocecal. Este divertículo «verdadero», con las tres capas de la pared intestinal, es un hallazgo incidental en los adultos, a menos que se extirpe por hemorragia debida a ulceración, ya que el divertículo puede contener mucosa gástrica ectópica (que puede provocar la ulceración de la mucosa de la vecindad, con el consiguiente dolor y posible anemia ferropénica) o páncreas ectópico (que tiene poca importancia, a menos que forme una masa lo suficientemente grande como para predisponer a la invaginación intestinal).

FIGURA 7-62 Enfermedad de Hirschsprung, vista macroscópica

Aquí se muestra una dilatación intestinal (megacolon) causada por un fallo de la migración de los neuroblastos que dan lugar al plexo mientérico de la pared del intestino distal. Esta dilatación (*) es proximal a la región agangliónica afectada (▲) del colon sigmoide, situada en la zona central inferior izquierda. La consecuencia es la obstrucción intestinal, caracterizada por el retraso en la evacuación de meconio tras el nacimiento, que se debe a la falta de peristalsis normal en los neonatos afectados. La incidencia es de 1/5.000 nacidos vivos, principalmente de sexo masculino. Diversos defectos genéticos pueden causar la enfermedad de Hirschsprung, pero aproximadamente la mitad de los casos familiares y una sexta parte de los casos esporádicos se asocian a mutaciones del gen *RET*. Puede producirse daño de la mucosa con infección secundaria.

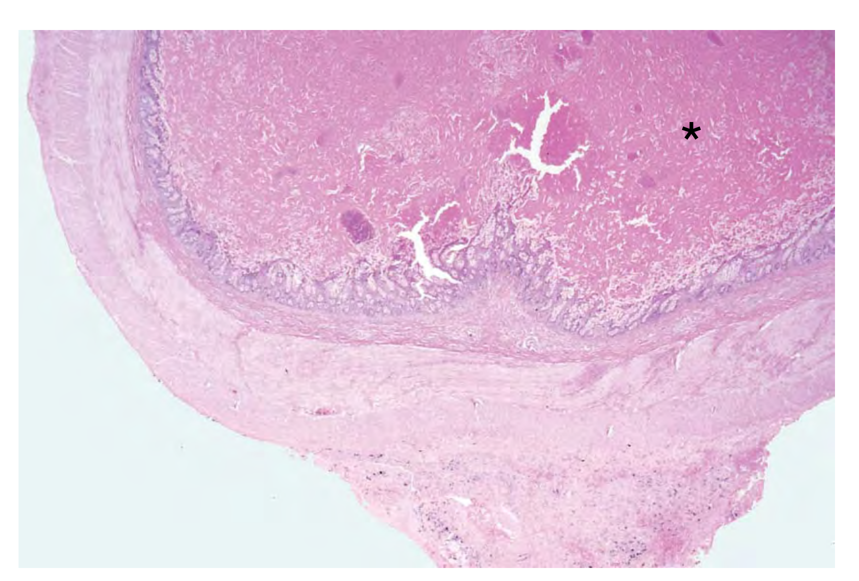


FIGURA 7-63 Íleo meconial, vista microscópica

Esta forma de obstrucción intestinal tiene lugar con más frecuencia en los neonatos con fibrosis quística, pero raramente se produce en los lactantes normales. En la fibrosis quística, las secreciones pancreáticas anormales provocan espesamiento del meconio y obstrucción intestinal. Aquí se muestra el íleon dilatado, repleto de meconio (*) (el aspecto macroscópico del meconio suele ser verde oscuro, pudiendo ser también alquitranado o arenoso). Poco o nada de este meconio muy viscoso se evacua por el recto tras el nacimiento. Una complicación potencial es la rotura intestinal con peritonitis por meconio. Mediante el estudio radiológico pueden verse calcificaciones en el meconio vertido. Otra complicación del íleo meconial es el vólvulo.

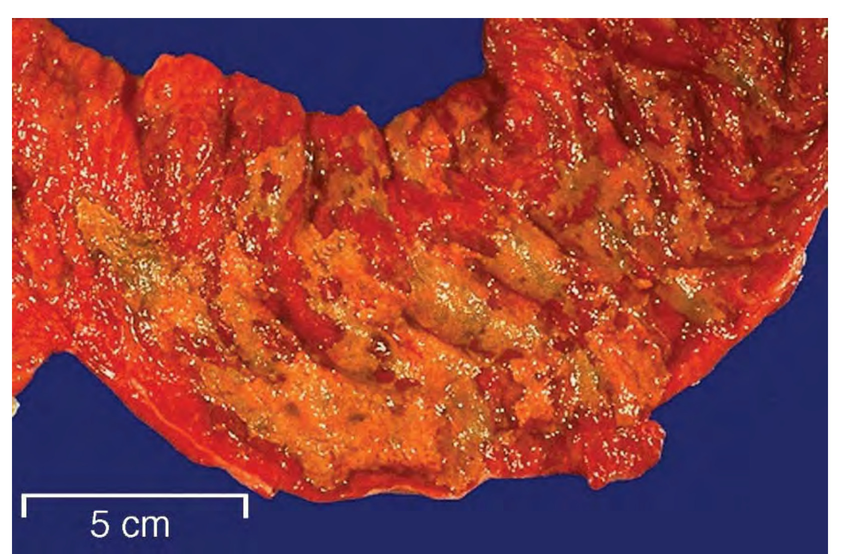


FIGURA 7-64 Colitis seudomembranosa, vista macroscópica

La superficie mucosa del colon se halla parcialmente recubierta por un exudado amarillo-verdoso. La mucosa está eritematosa y muestra desnudamiento superficial, pero no está erosionada. Puede haber diarrea aguda o crónica. El uso de antibióticos de amplio espectro (como la clindamicina) o de inmunosupresión permite la proliferación de la flora bacteriana intestinal normalmente suprimida, como *Clostridium difficile* o *Staphylococcus aureus* u hongos como *Candida,* que causan esta colitis asociada a antibióticos. Las exotoxinas elaboradas por las bacterias lesionan la mucosa induciendo la producción de citocinas que contribuyen a la apoptosis celular.

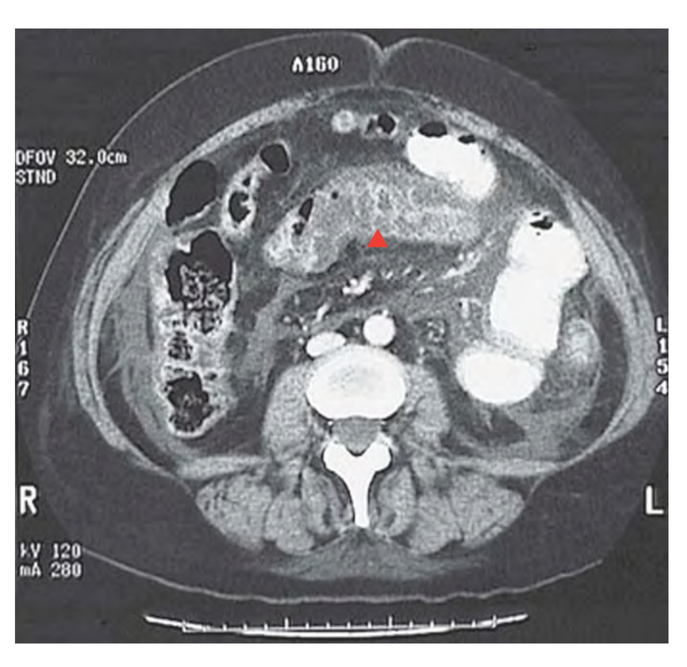


FIGURA 7-65 Colitis seudomembranosa, tomografía computarizada

Esta TC abdominal pone de manifiesto estenosis de la luz, con engrosamiento y edema del colon transverso (▲) y la flexura esplénica del colon, por colitis asociada a antibióticos (colitis seudomembranosa). Este patrón también puede verse en la colitis isquémica y la colitis neutropénica (tiflitis). La tiflitis suele afectar al ciego, donde es más probable la disminución del flujo sanguíneo, en pacientes inmunodeprimidos con neutropenia.



FIGURA 7-66 Colitis seudomembranosa, endoscopia

En la colonoscopia hay un exudado pardusco verdoso que recubre la superficie de la mucosa colónica. Este aspecto también puede verse en la isquemia y en la colitis infecciosa aguda grave. Los pacientes con esta enfermedad pueden tener dolor abdominal y diarrea intensa. Con la progresión de la enfermedad puede haber sepsis y shock. Puede tener que resecarse el intestino afectado.

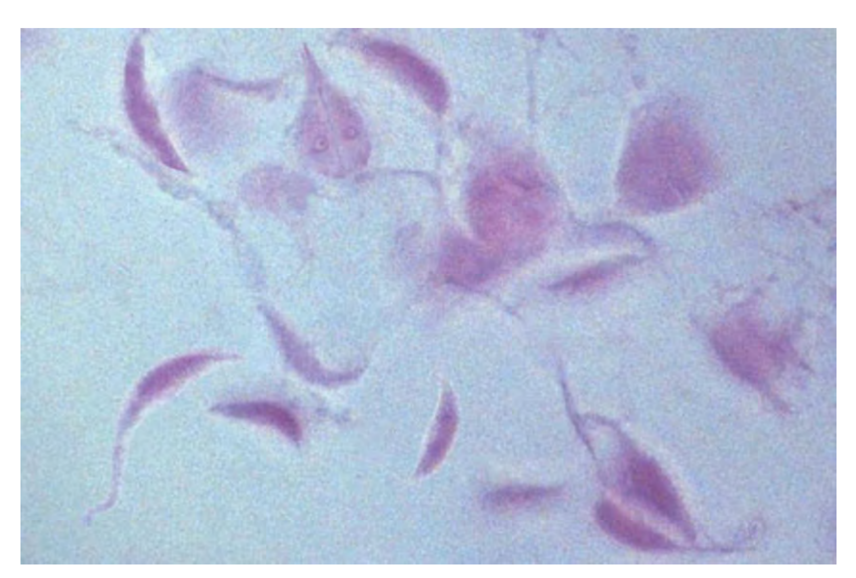


FIGURA 7-67 Giardiasis, vista microscópica

En este caso, la giardiasis se ha diagnosticado a partir de una muestra de heces. Obsérvese el aspecto de «hoja caída» de los organismos, que son de color azul pálido. A la izquierda de la zona central superior se ve un quiste, y parece que le estuviese mirando a usted. *Giardia lamblia* es un parásito que se encuentra en el agua contaminada y que puede lesionar la mucosa intestinal, produciendo una diarrea acuosa voluminosa que, en general, es autolimitada. Los organismos se adhieren a la mucosa sin que produzcan ninguna respuesta inflamatoria o dando lugar a leves infiltrados inflamatorios mixtos de la mucosa, sin ulceración. Las infecciones y otras anomalías causantes de malabsorción en el intestino delgado producen, de forma característica, diarreas muy voluminosas, mientras que las enfermedades que afectan a la mucosa colónica con frecuencia provocan diarreas poco voluminosas.

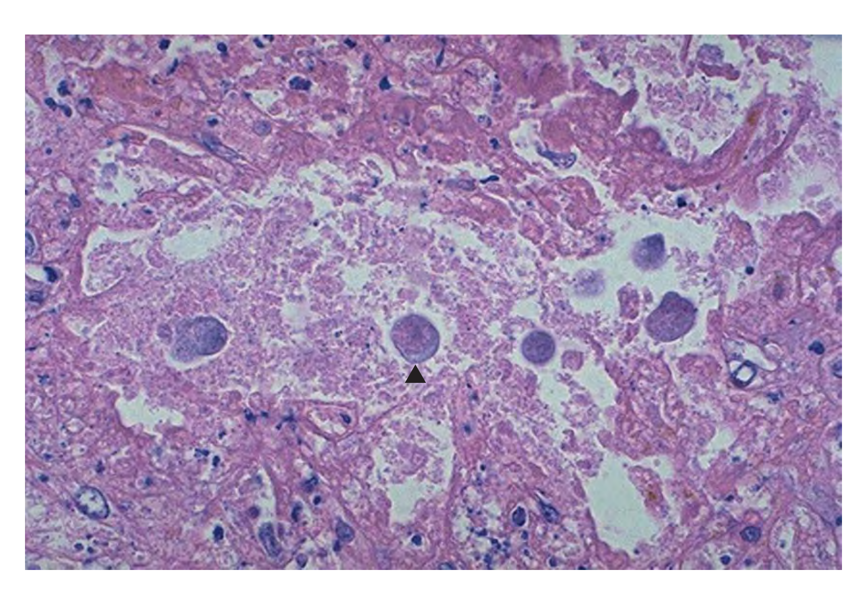


FIGURA 7-68 Amebiasis, vista microscópica

Con esta tinción de hematoxilina-eosina se ven organismos de *Entamoeba histolytica* (▲) en la región de ulceración de la mucosa colónica. La amebiasis, enfermedad que se adquiere por ingestión de comida o agua contaminada, puede provocar enfermedad inflamatoria intestinal aguda con diarrea, que puede ser sanguinolenta. Con frecuencia se diagnostica mediante el examen de una muestra de heces. Puesto que los organismos son capaces de invadir la mucosa, puede haber ulceración y hemorragia, junto con dolor abdominal. Si estos protozoos acceden a los pequeños vasos de la mucosa o la submucosa, pueden diseminarse por el sistema de la porta hacia el hígado o, raramente, a otras localizaciones. En el hígado pueden producirse abscesos amebianos.

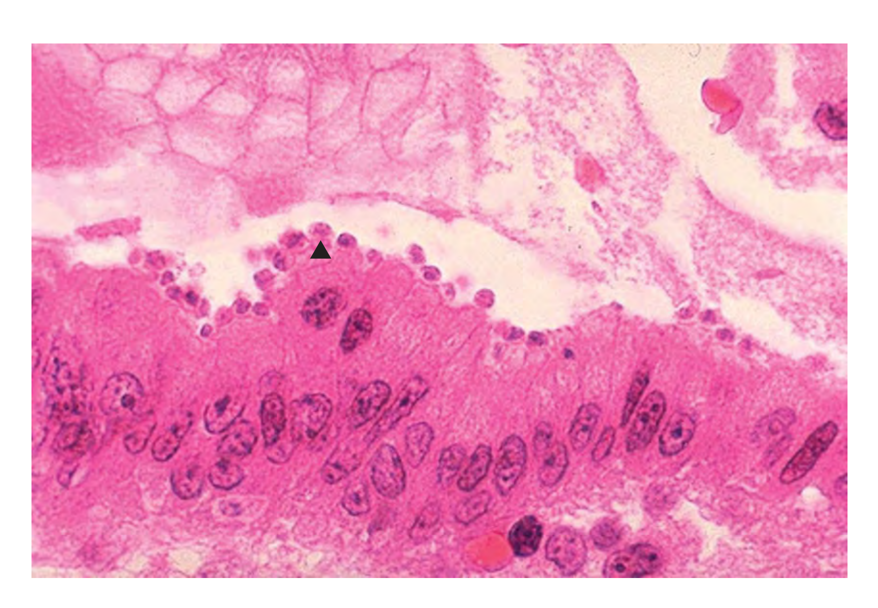


FIGURA 7-69 Criptosporidiosis, vista microscópica

Los pequeños objetos azules redondos (▲) situados en el borde luminal o dentro de vacuolas en la periferia del citoplasma de los enterocitos son organismos de *Cryptosporidium parvum*. Los organismos raramente invaden o se diseminan. No hay inflamación, necrosis o hemorragia. Este agente infeccioso afecta con más frecuencia a los pacientes inmunodeprimidos, en particular a los que padecen sida. Los pacientes inmunocompetentes pueden desarrollar diarrea acuosa leve, pero si hay una disminución de la inmunidad mediada por células, la criptosporidiosis produce una copiosa diarrea acuosa. El diagnóstico se hace mediante el examen de una muestra de heces, en la que los organismos pueden identificarse con una tinción acidorresistente.

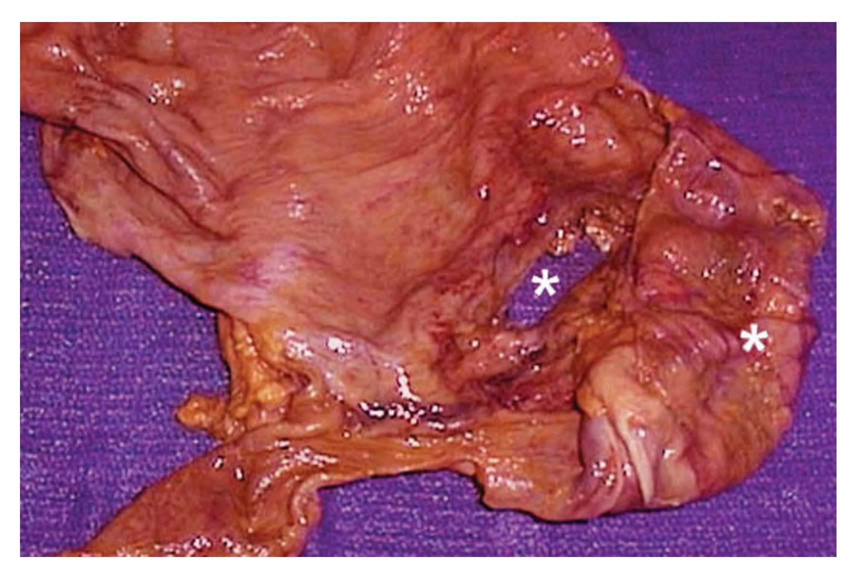


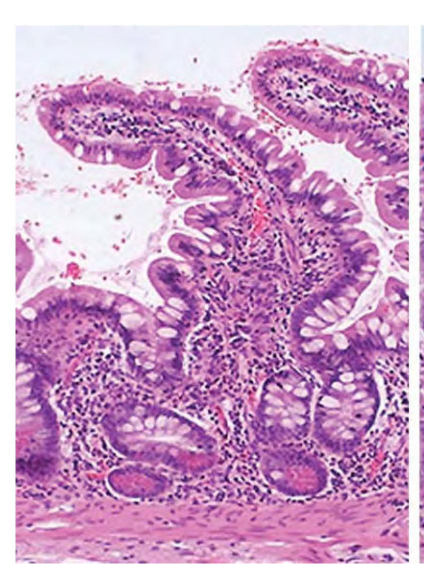
FIGURA 7-70 Colitis neutropénica, vista macroscópica

Se trata de una tiflitis (inflamación del ciego), con una perforación señalada por el asterisco izquierdo. La superficie serosa visible a la derecha (*) pone de manifiesto un exudado verde marrón con peritonitis por rotura y liberación de material feculento. La tiflitis es poco frecuente, pero puede afectar a los pacientes inmunodeprimidos, incluyendo a aquellos con neutropenia y leucemia. El término *enterocolitis neutropénica* se usa cuando hay afectación intestinal extensa. La combinación de inmunidad alterada de la mucosa y riego sanguíneo comprometido favorece este proceso inflamatorio.



FIGURA 7-71 Enteritis tuberculosa, vista macroscópica

Aquí se muestran ulceraciones circunferenciales, una más grande y otra más pequeña, que son características de la infección por *Mycobacterium bovis* (rara actualmente gracias a la pasteurización de la leche). La deglución de secreciones pulmonares con *M. tuberculosis* puede producir raramente este hallazgo. Las ulceraciones circunferenciales pueden cicatrizar y producir estenosis con obstrucción intestinal.



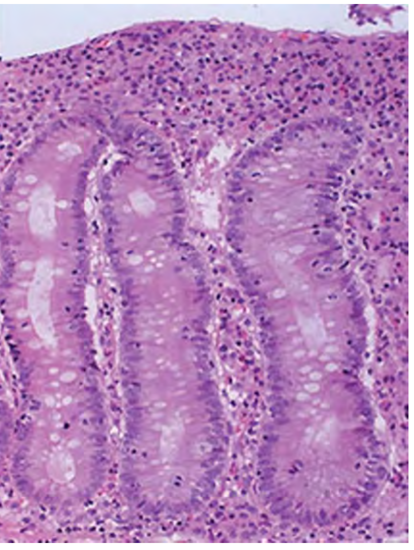


FIGURA 7-72 Esprúe celíaco, vista microscópica

En la ilustración izquierda se observa la mucosa del intestino delgado normal y en la ilustración derecha se aprecia una mucosa afectada por el esprúe celíaco, con vellosidades romas y aplanadas (pérdida de las vellosidades con aplanamiento de la mucosa en los casos más graves, como éste), pérdida de las criptas, aumento de la actividad mitótica, pérdida del ribete absortivo e infiltración por células CD4 y células plasmáticas sensibilizadas a la gliadina. El esprúe celíaco tiene una prevalencia de aproximadamente 1/2.000 en la población blanca, pero se ve raramente en otras razas. Más del 95% de los pacientes afectados tienen el antígeno HLA DQ2 o DQ8, lo que sugiere una base genética. Hay sensibilidad al gluten, que contiene la proteína gliadina, presente en el trigo, avena, cebada y centeno. La eliminación dietética de estos granos hace que remita la enteropatía.

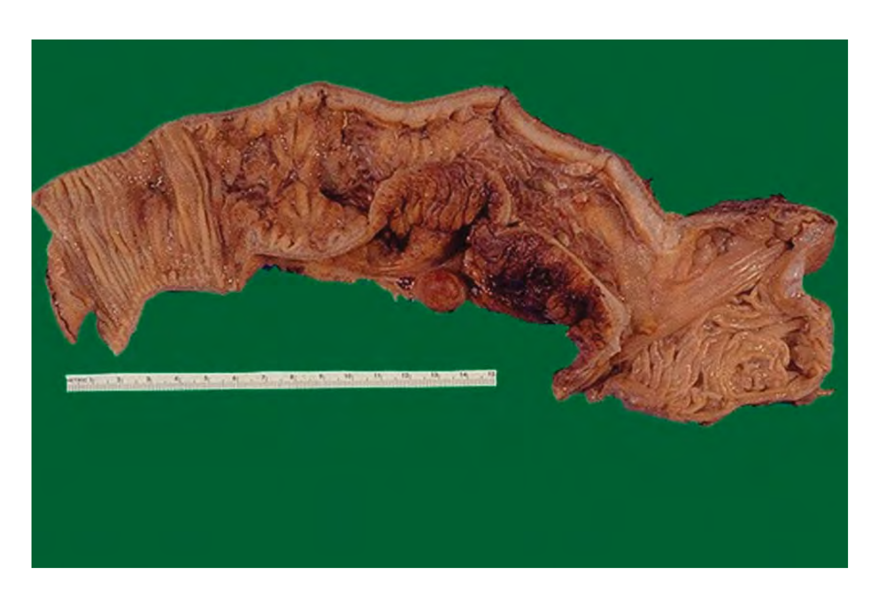


FIGURA 7-73 Enfermedad de Crohn, vista macroscópica

La porción media del intestino que aquí se muestra tiene una pared engrosada y la mucosa ha perdido los pliegues habituales y presenta fisuras profundas. La serosa pone de manifiesto tejido adiposo enrojecido e indurado que avanza sobre la superficie. Las áreas de inflamación tienden a ser discontinuas a lo largo del intestino *(«skip» lesions).* Aunque cualquier porción del tubo digestivo puede estar afectado en la enfermedad de Crohn, es más probable que se vea afectado el intestino delgado, sobre todo el íleon terminal. Esta enfermedad es más frecuente en Estados Unidos y Europa occidental; la afectación es más frecuente en mujeres que en hombres. Hay una susceptibilidad genética asociada a la presencia de ciertos tipos HLA y a mutaciones del gen *NOD,* que pueden estar relacionadas con el receptor microbiano que induce la producción del factor de transcripción NF-κB, que promociona la liberación de citocinas estimuladoras de la inflamación.

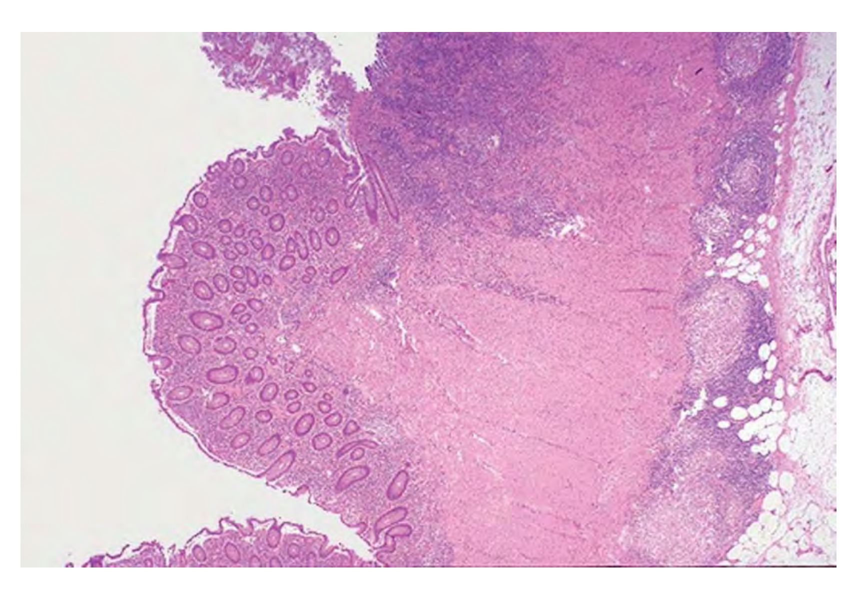


FIGURA 7-74 Enfermedad de Crohn, vista microscópica

Obsérvese la inflamación transmural, con extensión de las células inflamatorias (los infiltrados azulados) desde la mucosa ulcerada, a la submucosa, muscularis y serosa, dando lugar a infiltrados granulomatosos nodulares en la superficie serosa. Esta inflamación transmural predispone a la formación de adherencias y fístulas entre la serosa intestinal y las estructuras intraabdominales adyacentes. Las fístulas enteroentéricas (entre asas intestinales) y perirrectales son complicaciones frecuentes. El daño de la mucosa predispone a la malabsorción (en particular, de vitamina B_{12}, y esteatorrea por pérdida de la recirculación de las sales biliares secundaria a la afectación del íleon terminal.

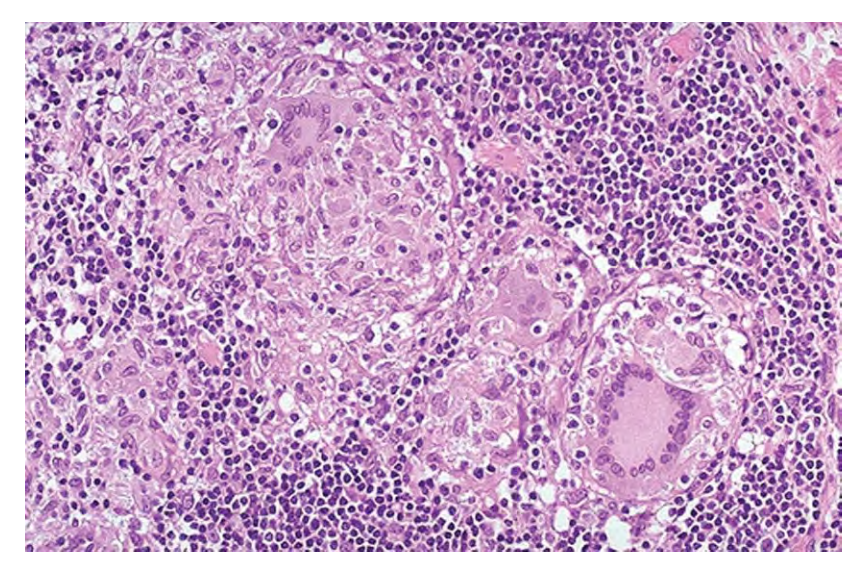
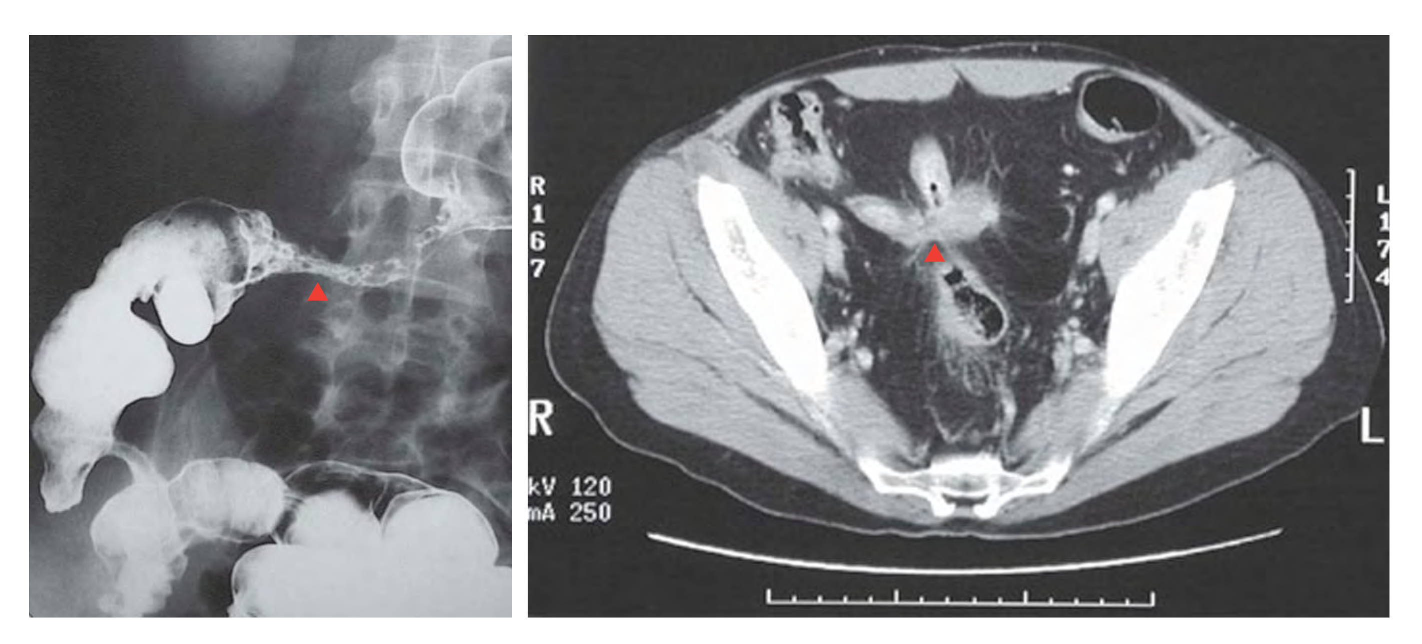


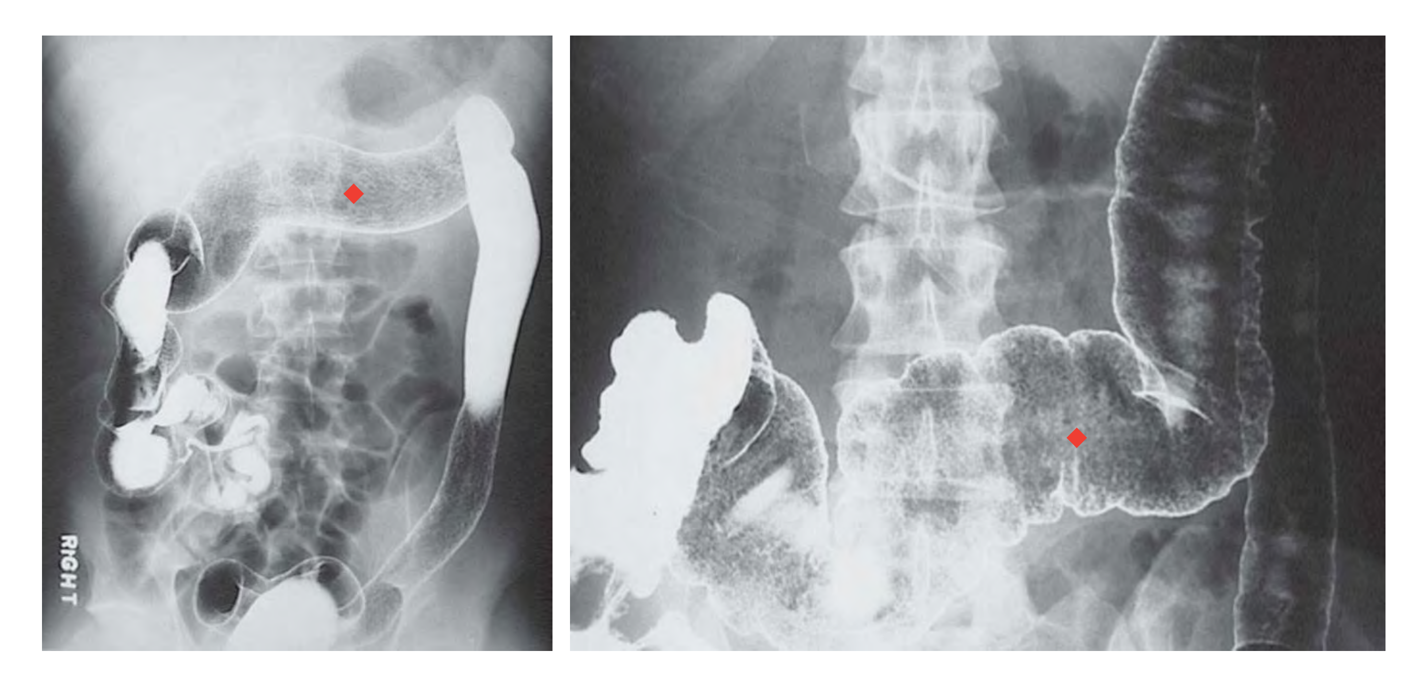
FIGURA 7-75 Enfermedad de Crohn, vista microscópica

Aquí se muestra la naturaleza granulomatosa de la inflamación en la enfermedad de Crohn, con células epitelioides, células gigantes y numerosos linfocitos. Las tinciones especiales para organismos son negativas. La mayoría de los pacientes siguen un curso recurrente a lo largo de décadas, en tanto que en algunos la enfermedad permanece quiescente durante muchos años y en otros individuos el proceso está continuamente activo desde el inicio. Los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) son muy específicos y sensibles para la enfermedad de Crohn y es raro que estén presentes en la colitis ulcerosa (CU). En el 75% de los pacientes con enfermedad de Crohn, pero sólo en el 11% de los enfermos con CU, se observa una tinción perinuclear para los autoanticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (pANCA).



FIGURAS 7-76 y 7-77 Enfermedad de Crohn, radiografía y tomografía computarizada

El tránsito gastroduodenal de la izquierda, con medio de contraste de bario ocupando la luz intestinal, pone de manifiesto un área extensa de estenosis (▲) que afecta a casi todo el íleon terminal, que es la localización favorita de la enfermedad de Crohn, pero también puede estar afectado el resto del intestino delgado, así como el colon. El estómago raramente se ve afectado. A la derecha se observa la formación de una fístula enteroentérica en la TC abdominal sin contraste. Las asas de intestino delgado convergen (▲) a causa de las adherencias producidas por la inflamación transmural.

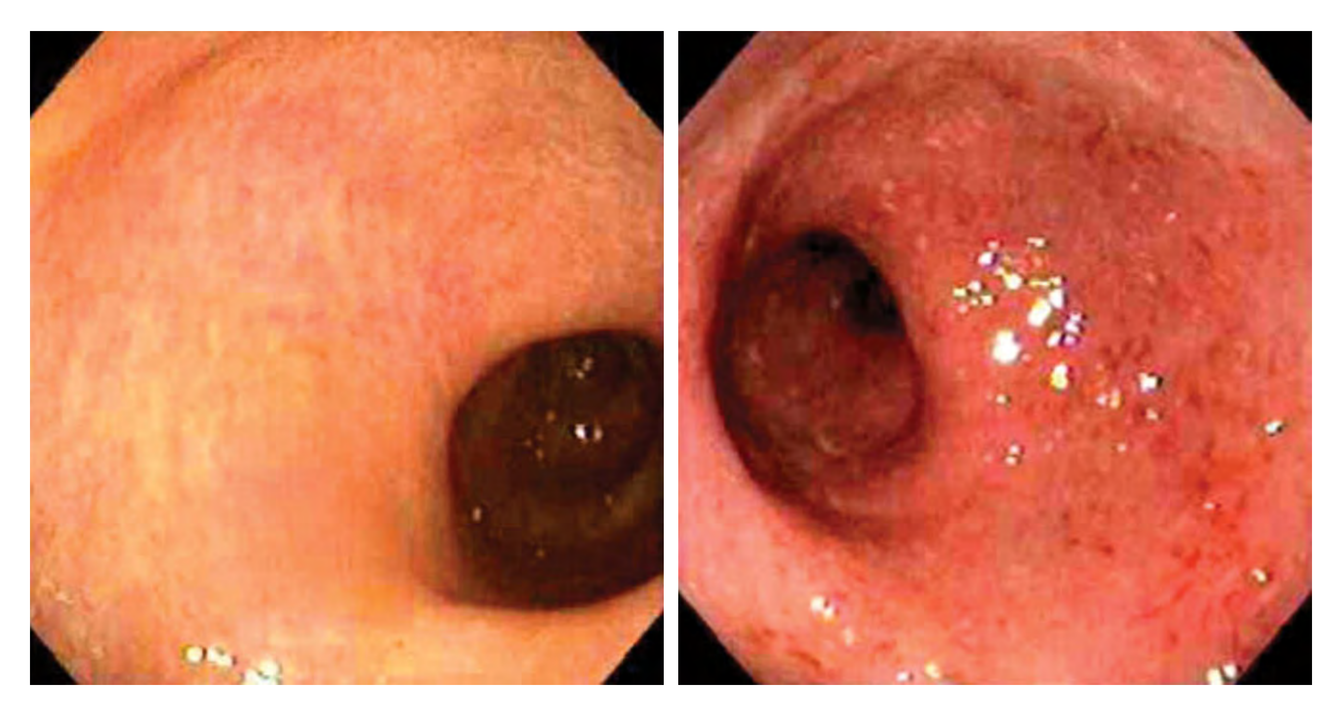


FIGURAS 7-78 y 7-79 Colitis ulcerosa, radiografías

El enema de bario de la izquierda pone de manifiesto una granularidad fina (◆) de la mucosa, desde el recto hasta el colon transverso, que es característica de la afectación inicial de la mucosa en la CU. La CU, junto con la enfermedad de Crohn, es una forma de enfermedad inflamatoria intestinal idiopática. El enema de bario de la derecha ofrece una vista más cercana de la granularidad gruesa (◆) de la mucosa, desde el recto hasta el colon transverso, característica de la afectación mucosa más intensa de la CU. La CU afecta a la mucosa del colon con un patrón continuo, comenzando en el recto y extendiéndose en sentido proximal hasta una distancia variable.

FIGURAS 7-80 y 7-81 Colitis ulcerosa, vista macroscópica

A la izquierda se muestra una pieza de colectomía con CU extensa que comienza en el recto y se extiende hasta la válvula ileocecal (▲). Hay inflamación difusa de la mucosa, con ulceración focal, eritema y granularidad. A medida que progresa la enfermedad, las erosiones de la mucosa coalescen y forman úlceras lineales que socavan la mucosa restante, dejando islotes de mucosa residual denominados *seudopólipos*. A la derecha se observan seudopólipos en un caso de CU grave. La mucosa restante está completamente ulcerada, dejando tan sólo submucosa y muscularis hiperémicas.



FIGURAS 7-82 y 7-83 Colitis ulcerosa, endoscopia

A la izquierda se aprecia el aspecto colonoscópico de un caso de CU leve, con mucosa eritematosa y friable y reducción de las haustras. A la derecha se observa el aspecto de una CU activa, pero aún sin erosiones productoras de seudopólipos. La CU es idiopática y se produce con más frecuencia en Estados Unidos y Europa que en otras áreas del mundo. La CU es una enfermedad crónica que en la mayoría de los pacientes tiene un curso recurrente, aunque algunos individuos sufren sólo uno o dos brotes, y en otros la enfermedad es continuamente activa. El inicio de la CU activa se caracteriza por diarrea poco voluminosa, pero sanguinolenta y mucoide, junto con dolor cólico abdominal, tenesmo y fiebre. La evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal a menudo se acompaña de manifestaciones extraintestinales como colangitis esclerosante, poliartritis migratoria, sacroilitis, uveítis y acantosis *nigricans*. Hay riesgo a largo plazo de desarrollar adenocarcinoma de colon. Las manifestaciones extraintestinales también acompañan a la enfermedad de Crohn, pero el riesgo de adenocarcinoma no es tan grande en la enfermedad de Crohn como en la CU.

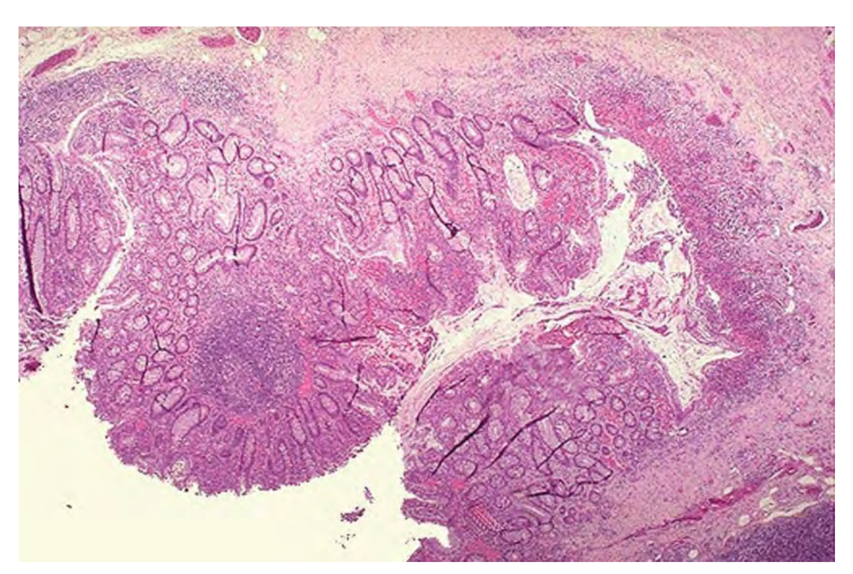


FIGURA 7-84 Colitis ulcerosa, vista microscópica

La inflamación de la CU se limita primariamente a la mucosa, y aquí se muestra como un proceso inflamatorio que socava la mucosa adyacente y produce una ulceración en forma de matraz. En la superficie hay un exudado. Puede haber células inflamatorias, tanto agudas como crónicas. Las heces se caracterizan por su poco volumen, pero pueden tener sangre y moco. Un curso recurrente pero leve es lo más corriente y se ve en el 60% de los pacientes, aunque algunos enfermos pueden presentar un único episodio y otros sufren ataques casi continuos. Un tercio de los pacientes deben someterse a colectomía a los 3 años del inicio, ante la imposibilidad de controlar la colitis. El megacolon tóxico, con gran dilatación y adelgazamiento intestinales, es una complicación temida por el riesgo de rotura.

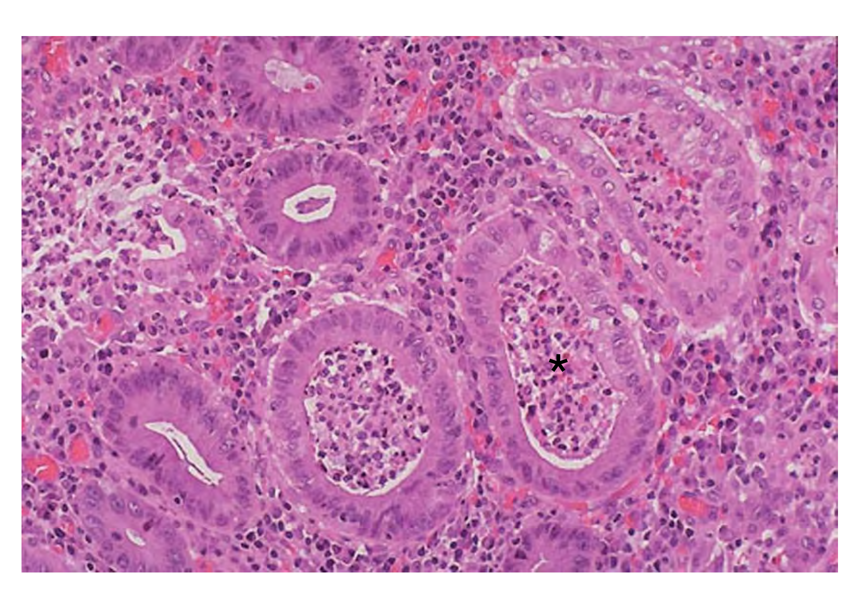


FIGURA 7-85 Colitis ulcerosa, vista microscópica

La mucosa colónica de la CU activa pone de manifiesto «abscesos de las criptas», en los cuales hay un exudado de neutrófilos (*) en las luces glandulares de las criptas de Lieberkühn. En la submucosa se observa inflamación intensa. En estas glándulas inflamadas, con distorsión arquitectural, hay pérdida de células caliciformes y núcleos hipercromáticos con atipia. Los abscesos de las criptas son un hallazgo histológico más característico de la CU que de la enfermedad de Crohn, pero hay superposición entre estas dos formas de enfermedad inflamatoria intestinal idiopática, y no todos los casos pueden clasificarse de forma absoluta.



FIGURA 7-86 Colitis ulcerosa, vista microscópica

Aquí se muestran, a la izquierda, más glándulas colónicas normales con células caliciformes, pero las glándulas de la derecha ponen de manifiesto distorsión de las criptas con displasia, que es la primera indicación de que se está iniciando el desarrollo de una neoplasia a partir de la CU. Hay lesión del ADN, con inestabilidad de microsatélites. A la larga, después de 10 a 20 años de pancolitis, hay un riesgo tan significativo de adenocarcinoma que debe practicarse una colectomía total. Los pacientes con CU deben someterse a colonoscopias de cribado para detectar el desarrollo de displasia.

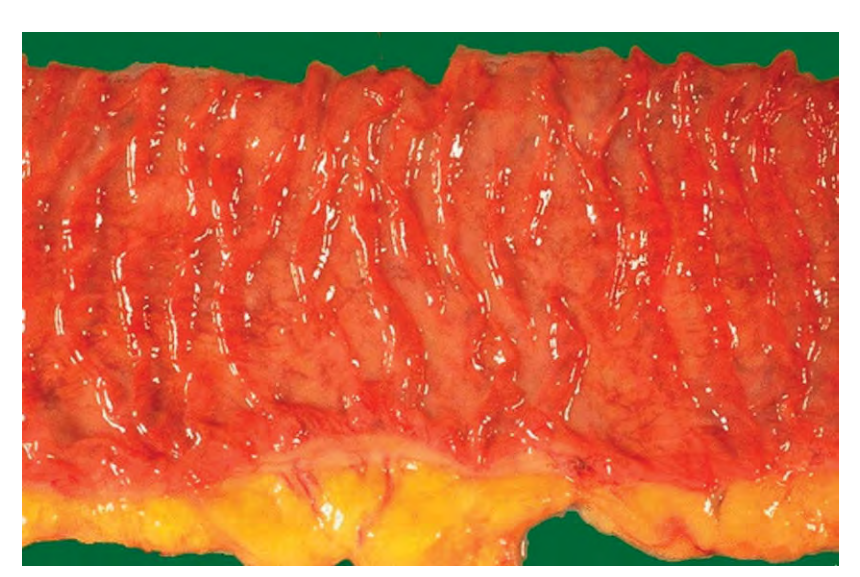


FIGURA 7-87 Enfermedad isquémica intestinal, vista macroscópica

La mucosa del intestino delgado pone de manifiesto hiperemia pronunciada en los extremos de las vellosidades, como consecuencia de una enteritis isquémica inicial. Con más frecuencia esta isquemia se produce por hipotensión (shock) asociada a insuficiencia cardíaca o hemorragia grave, o por pérdida del riego sanguíneo por obstrucción mecánica (como cuando el intestino queda encarcelado en una hernia o en casos de vólvulo or invaginación intestinal). Con menos frecuencia, la trombosis o la embolización con oclusión de una o más ramas arteriales mesentéricas puede producir isquemia aguda intestinal. La trombosis venosa por estados hipercoagulables es menos frecuente. Si el riego sanguíneo no se restaura con rapidez, el intestino se infarta.

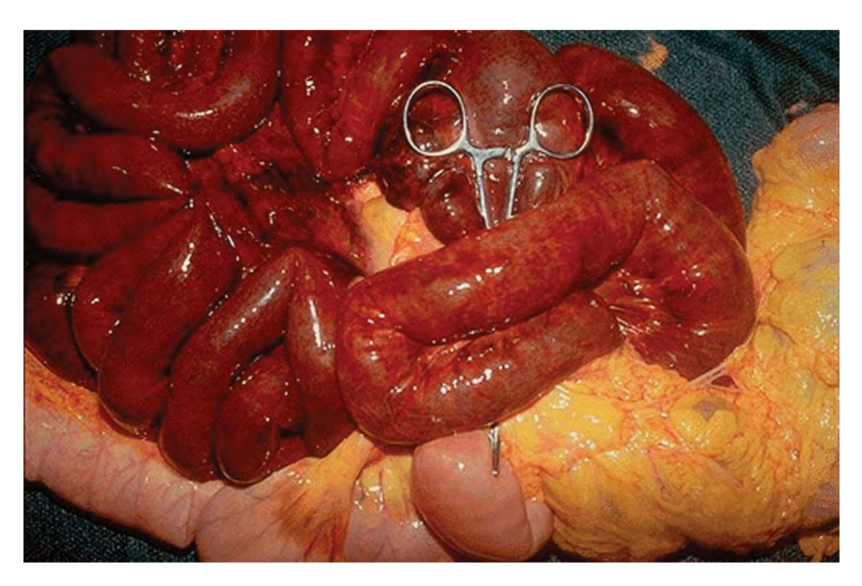


FIGURA 7-88 Enteritis isquémica, vista macroscópica

El intestino delgado se encuentra infartado. El intestino infartado, de color entre rojo y gris, contrasta con el color rosa pálido del intestino normal, visible en la parte inferior. Algunos órganos, como el intestino con su aporte vascular anastomótico o el hígado con su aporte vascular dual, es más difícil que se infarten. Este intestino quedó atrapado en una hernia creada por adherencias internas de una intervención quirúrgica previa. Un hallazgo similar puede producirse por la encarcelación del intestino dentro de un saco herniario inguinal. El aporte sanguíneo mesentérico quedó constreñido en la pequeña abertura de la hernia, aquí señalada por una pinza de Kelly. La isquemia intestinal a menudo produce dolor abdominal agudo con distensión. La falta de peristalsis, caracterizada por la ausencia de ruidos intestinales, se conoce como íleo.

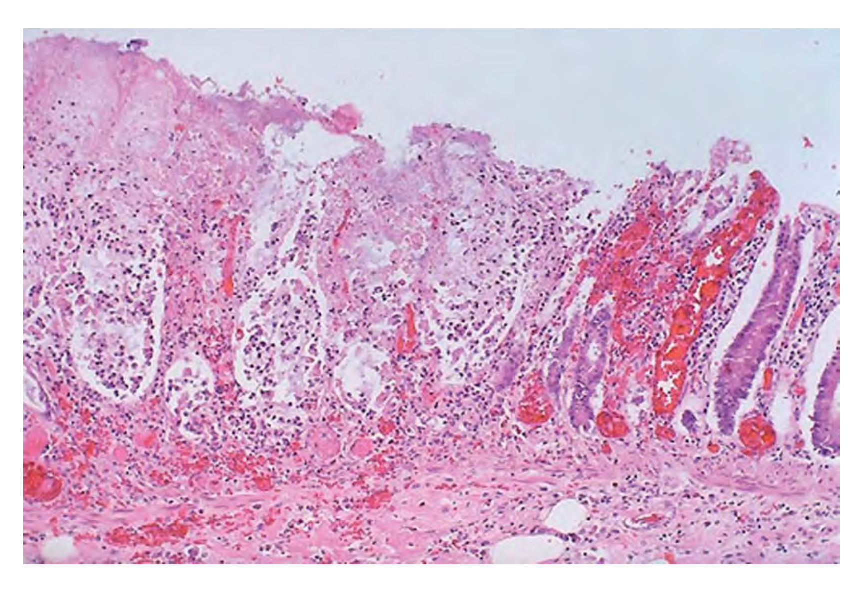


FIGURA 7-89 Enteritis isquémica, vista microscópica

La mucosa intestinal que aquí se muestra pone de manifiesto necrosis e hiperemia; esta última afecta también a la submucosa. Sin embargo, la submucosa y la muscularis aún están intactas. A medida que la isquemia y la necrosis se hacen más avanzadas, la mucosa del intestino delgado puede presentar hemorragia e inflamación aguda. La progresión de la isquemia producirá necrosis transmural que se propagará a la submucosa y la muscularis. Los pacientes pueden presentar dolor abdominal, vómitos y heces sanguiolentas o melanóticas. Con la necrosis isquémica, los organismos bacterianos intestinales pueden acceder a la sangre, produciendo septicemia, o a la cavidad peritoneal, produciendo peritonitis y shock.

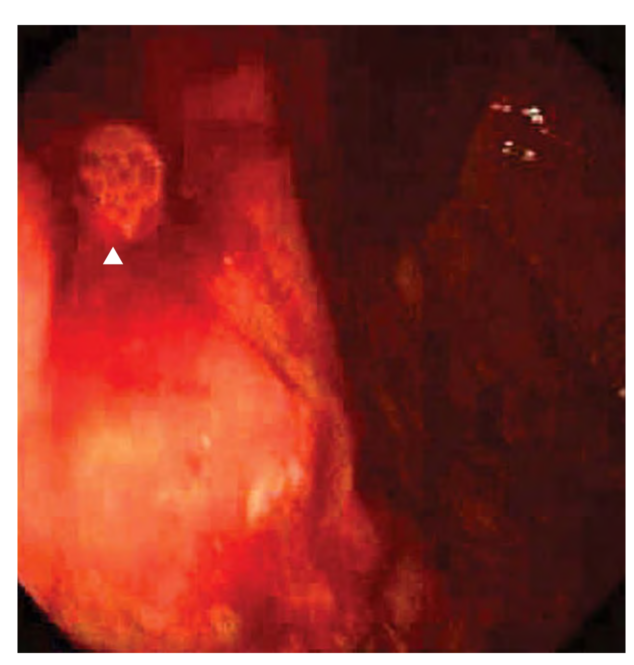


FIGURA 7-90 Angiodisplasia, endoscopia

En esta endoscopia digestiva alta se ve un área de angiodisplasia (▲), proceso que es más común en ancianos y causa hemorragia digestiva. Esta hemorragia es con frecuencia intermitente y raramente es grave. En la mucosa o submucosa del colon, pero a veces en otras localizaciones, hay uno o más focos con canales venosos o capilares dilatados, irregulares y tortuosos, con paredes finas. Las lesiones a menudo son bastante pequeñas (menos de 0,5 cm), lo que dificulta su detección. Para el diagnóstico puede recurrirse a la colonoscopia y la angiografía mesentérica, y pueden resecarse las áreas afectadas. Algunos casos se asocian a la rara enfermedad sistémica denominada *telangiectasia hemorrágica hereditaria* (síndrome de Osler-Weber-Rendu). La «lesión de Dieulafoy», que es similar, consiste en una malformación arterial o arteriovenosa focal de la submucosa intestinal, con alteración de la mucosa que la recubre. Se localiza más a menudo en el estómago y puede producir hemorragia.



FIGURA 7-91 Hemorroides, vista macroscópica

Aquí se muestra el ano y la región perianal con hemorroides verdaderas (internas) prolapsadas y prominentes, que consisten en venas submucosas dilatadas con predisposición a la trombosis y a la rotura con formación de hematoma. Las hemorroides externas se forman más allá del surco interesfinteriano, en el margen externo del ano. El aumento crónico de la presión venosa produce dilatación venosa. Las hemorroides pueden producir prurito y sangrar (suele ser sangre de color rojo brillante, asociada a la defecación). El prolapso rectal es otra complicación. Las hemorroides pueden ulcerarse. La cicatrización de una hemorroide trombosada produce un pólipo fibroso.

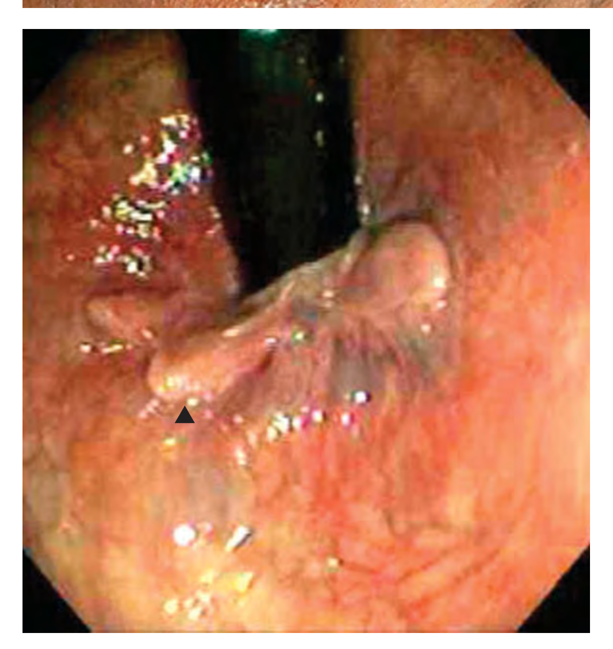


FIGURA 7-92 Hemorroides, endoscopia

Estas lesiones polipoideas (▲) son hemorroides de la unión anorrectal. Los vasos que las forman han sufrido al menos trombosis parcial y se han reducido de tamaño, adquiriendo un aspecto blanquecino. El estreñimiento crónico, la dieta baja en fibras, la diarrea crónica, el embarazo y la hipertensión portal estimulan la formación de hemorroides. Raramente se presentan antes de los 30 años.



FIGURA 7-93 Diverticulosis, vista macroscópica

El colon sigmoide, visible en la parte derecha, tiene una banda muscular de *taenia coli* (◆) que lo recorre longitudinalmente y es de color más claro que el intestino delgado adyacente. Hay múltiples evaginaciones redondeadas de color gris-azulado (▲) que sobresalen del colon sigmoide y se conocen como divertículos. Los divertículos suelen medir entre 0,5 y 1 cm de diámetro, son más frecuentes en el colon que en el intestino delgado y son más comunes en el colon izquierdo. Los divertículos son más frecuentes en las poblaciones de los países desarrollados y pueden estar relacionados con la dieta habitual, que al tener menos fibra produce disminución de la motilidad y aumento de la presión intraluminal. El número de divertículos aumenta con la edad.



FIGURA 7-94 Diverticulosis, vista macroscópica

En este corte longitudinal del colon se aprecia que los divertículos se comunican con la luz del colon a través de una abertura de cuello estrecho. Los divertículos raramente tienen más de 1 cm de diámetro. Éstos no son auténticos divertículos, ya que sólo la submucosa y la mucosa se encuentran herniadas a través de un foco de debilidad adquirida de la muscularis. La peristalsis no vacía los divertículos, de modo que quedan llenos de heces. La debilidad focal de la pared intestinal y el aumento de la presión luminal contribuyen a la formación de divertículos múltiples que en conjunto se denominan *diverticulosis*. Raramente afectan a individuos menores de 30 años.

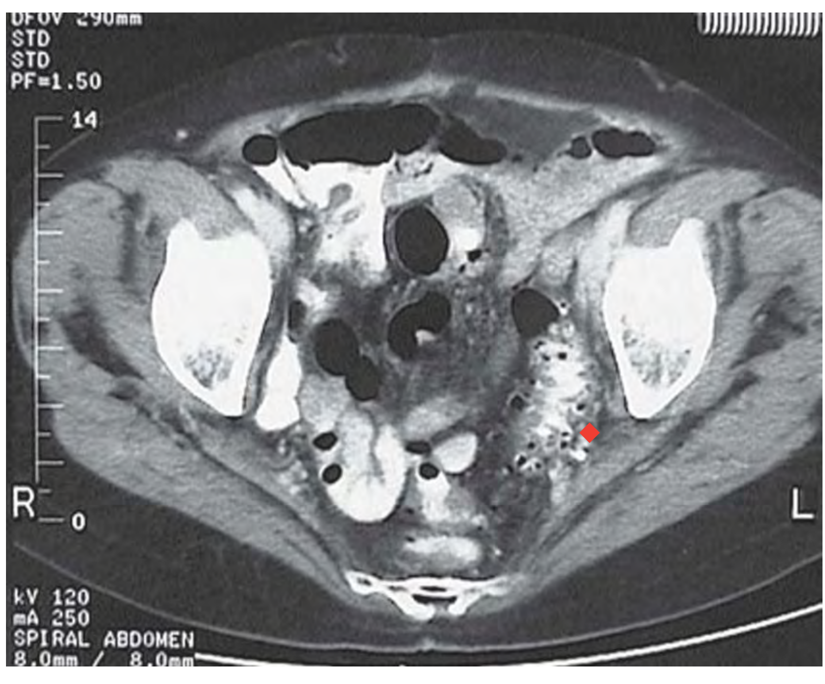


FIGURA 7-95 Diverticulosis, tomografía computarizada

En esta TC abdominal con contraste de la región pélvica se aprecia diverticulosis (◆), que es más pronunciada en el colon sigmoide. Obsérvense que las evaginaciones, pequeñas y redondeadas, son oscuras porque están repletas de heces y aire, no de contraste. La mayoría de los divertículos son asintomáticos. En aproximadamente el 20% de los pacientes con diverticulosis pueden desarrollarse complicaciones tales como dolor abdominal, estreñimiento, hemorragia intermitente e inflamación (diverticulitis), con posible perforación y peritonitis.

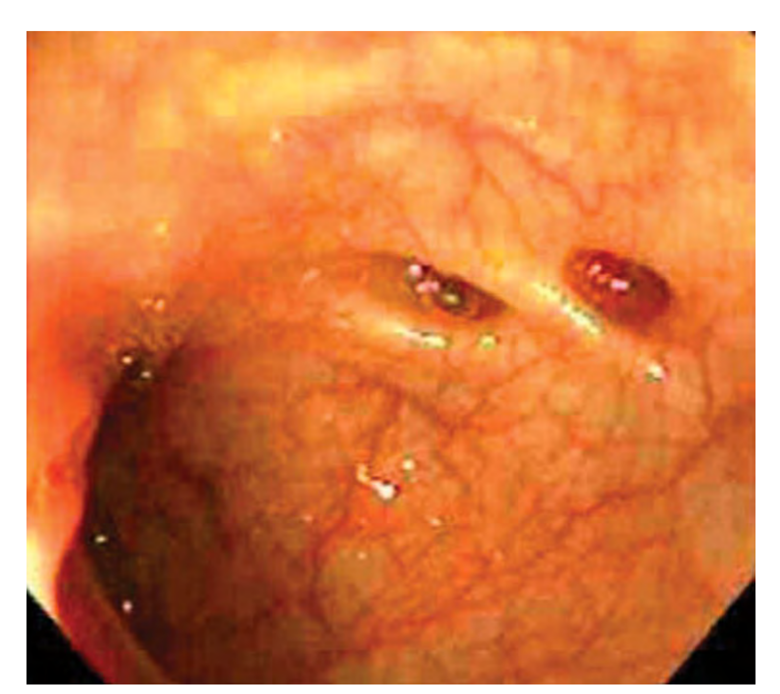


FIGURA 7-96 Diverticulosis, endoscopia

En esta vista colonoscópica del colon sigmoide se aprecian dos divertículos, que fueron hallazgos incidentales. La presencia de divertículos múltiples, o diverticulosis, puede complicarse con inflamación (diverticulitis), que de forma característica se inicia en el estrecho cuello del divertículo, con erosión e irritación de la mucosa. Puede haber dolor cólico en el bajo abdomen, estreñimiento (o con menos frecuencia, diarrea) y hemorragia ocasional intermitente. La diverticulosis y la diverticulitis pueden ser causa de anemia ferropénica. Raramente puede haber inflamación más extensa, que atraviesa la pared diverticular y provoca la rotura del divertículo, con peritonitis.

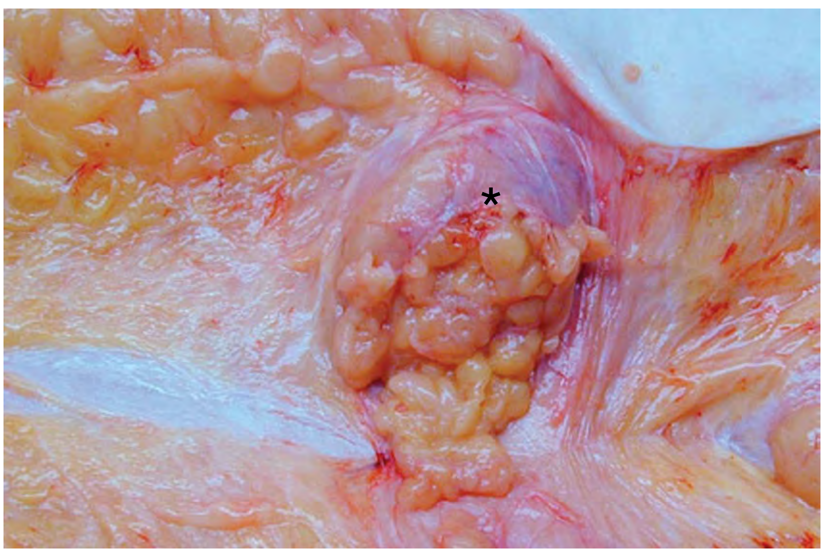


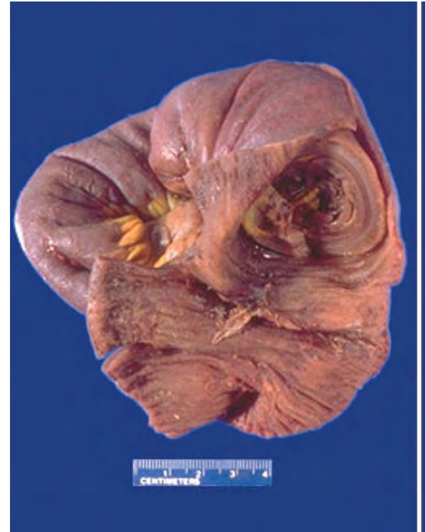
FIGURA 7-97 Hernia, vista macroscópica

Las hernias externas son una evaginación del peritoneo a través de un defecto o debilidad de la pared abdominal. Este fenómeno se da con más frecuencia en la región inguinal, pero también puede afectar a la región umbilical, como se muestra aquí. La hernia «interna» del intestino se produce a través de una abertura anormal formada por adherencias. El defecto puede ser lo suficientemente grande como para dar cabida a una porción de epiplón o intestino. En esta incisión abdominal se ve un pequeño saco herniario (*) que contiene tejido adiposo del epiplón. Una hernia reducible contiene intestino que puede deslizarse a través de la abertura, entrando y saliendo por la misma; el intestino puede quedar atrapado, o encarcelado dentro de la hernia, lo que predispone a la estrangulación intestinal, con isquemia por compromiso del riego sanguíneo.



FIGURA 7-98 Adherencia, vista macroscópica

Obsérvese la adherencia en forma de brida entre asas de intestino delgado. Estas adherencias se forman con más probabilidad después de intervenciones quirúrgicas abdominales. Adherencias más difusas pueden ser secundarias a peritonitis. Cuando las asas intestinales quedan atrapadas en las aberturas anormales creadas por las adherencias puede producirse obstrucción intestinal. En individuos operados por diversos procesos, como apendicitis aguda, las adherencias a menudo causan obstrucción intestinal. La presencia de cicatrices abdominales en la exploración física de un paciente con dolor abdominal agudo, distensión e íleo orienta hacia este diagnóstico.



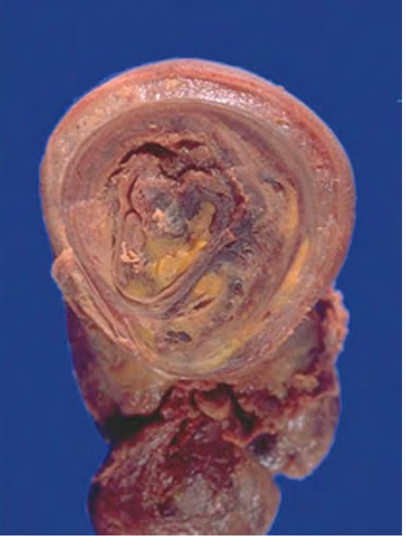


FIGURA 7-99 Invaginación intestinal, vista macroscópica

Una forma rara de obstrucción intestinal tiene lugar cuando un segmento de intestino se pliega sobre sí mismo, proceso que se denomina invaginación intestinal. El riego sanguíneo de ese segmento queda comprometido, con predisposición al infarto. En la ilustración izquierda se ha abierto una porción infartada de intestino, de color rojo oscuro, para poner de manifiesto el segmento invaginado. En el corte transversal de la ilustración derecha se muestra el patrón de «intestino dentro del intestino». Cuando este proceso afecta a los niños, de forma característica es idiopático. En los adultos, un pólipo o un divertículo empujado por la peristalsis puede producir invaginación intestinal.

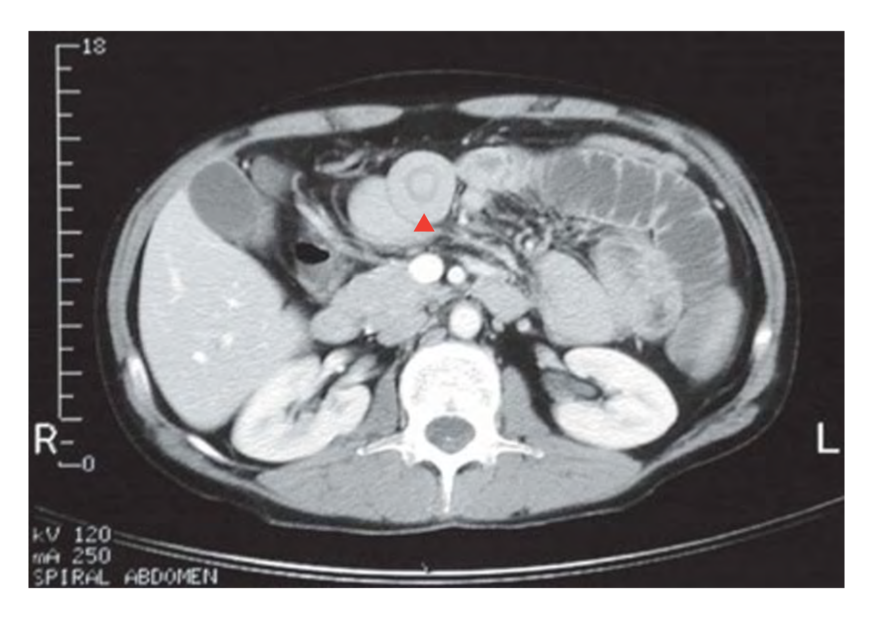


FIGURA 7-100 Invaginación intestinal, tomografía computarizada

En esta TC abdominal se observa una porción engrosada de intestino delgado que presenta un aspecto en diana (▲) debido a la invaginación de un segmento intestinal; se trata de un patrón de «intestino dentro del intestino», característico de la invaginación intestinal. Una radiografía simple de abdomen pondrá de manifiesto asas de intestino delgado dilatadas con aire, o niveles hidroaéreos por íleo, consecuencia de la obstrucción intestinal. Los pacientes pueden presentarse con dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento y ruidos abdominales disminuidos o anormales en la exploración física.



FIGURA 7-101 Vólvulo, vista macroscópica

Un vólvulo es una torsión del intestino, de modo que se produce obstrucción del riego sanguíneo y del mismo intestino, con isquemia e infarto. La obstrucción del drenaje venoso puede producir congestión grave. Si se detecta precozmente, puede deshacerse la torsión intestinal y así restaurar el riego sanguíneo, pero con frecuencia éste no es el caso. Aquí se muestra una torsión (*) del mesenterio, de modo que todo el intestino delgado, desde el yeyuno hasta el íleon, ha sufrido isquemia y se ha vuelto rojo oscuro por el infarto. El vólvulo es raro y se ve con más frecuencia en los adultos, en los que se da con igual frecuencia en el intestino delgado (en relación con el mesenterio torsionado) y en el colon (en el sigmoide o el ciego, que tienen mayor movilidad). En niños muy pequeños el vólvulo casi siempre afecta al intestino delgado.

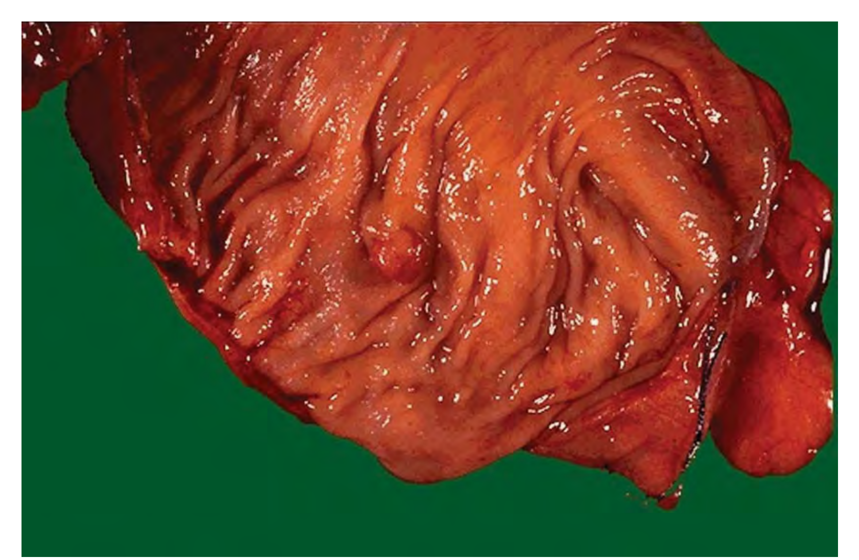


FIGURA 7-102 Adenoma, vista macroscópica

Aquí se muestra un pequeño «pólipo adenomatoso» del colon izquierdo. Un pólipo es una estructura que sobresale por encima de la mucosa que lo rodea. Puede ser pedunculado o sésil. A esta lesión se le denomina *adenoma tubular* a causa del aspecto redondeado de las glándulas neoplásicas que la forman. Tiene una superficie lisa y está bien circunscrita. Estas lesiones son comunes en los adultos. Los adenomas son los precursores benignos de los adenocarcinomas. Los más pequeños prácticamente siempre son benignos. Los de más de 2 cm tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar carcinoma. Estos adenomas pueden acumular mutaciones de los genes *APC*, *SMAD4*, *K-RAS*, *p53* y de reparación del ADN a lo largo de los años.



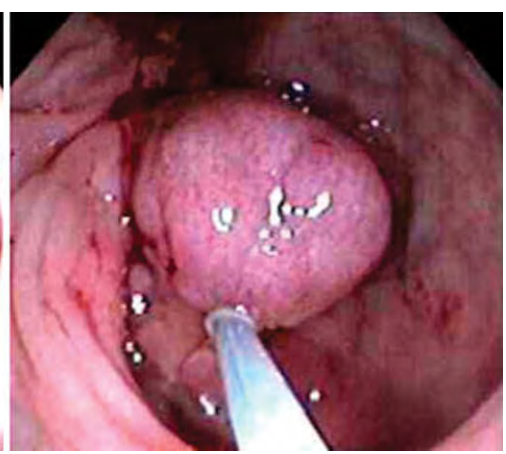


FIGURA 7-103 Adenoma, endoscopia

Aquí se muestra el aspecto colonoscópico de unos pólipos rectales que resultaron ser adenomas tubulares. Obsérvese el aspecto liso, redondeado y levemente pedunculado del pólipo de la ilustración izquierda. El adenoma de la ilustración derecha es de mayor tamaño y tiene vasos prominentes, lo que explica que los pólipos con frecuencia se asocien a sangre oculta en heces.

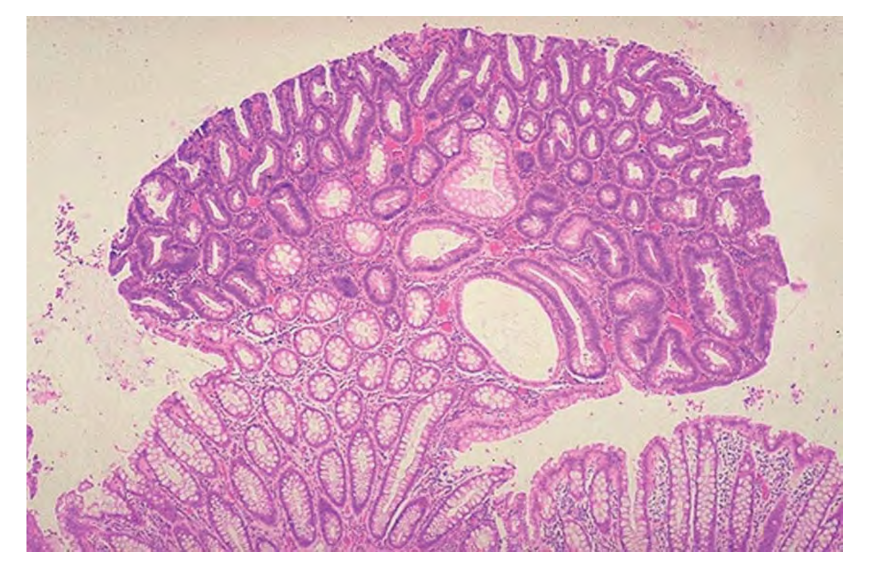


FIGURA 7-104 Adenoma, vista microscópica

El adenoma de colon es una neoplasia benigna con formación de nuevas glándulas o vellosidades con epitelio displásico. Este pequeño pólipo adenomatoso pedunculado tiene glándulas redondeadas (patrón tubular), más numerosas y desorganizadas que las de la mucosa colónica normal subyacente. Las células caliciformes son menos numerosas en el pólipo y las células apiladas que tapizan las glándulas del pólipo tienen núcleos hipercromáticos. Sin embargo, esta pequeña neoplasia benigna aún está bien diferenciada y circunscrita, sin invasión del pedículo. La acumulación de mutaciones adicionales a lo largo del tiempo y a medida que crece el pólipo puede dar lugar a la transformación maligna.

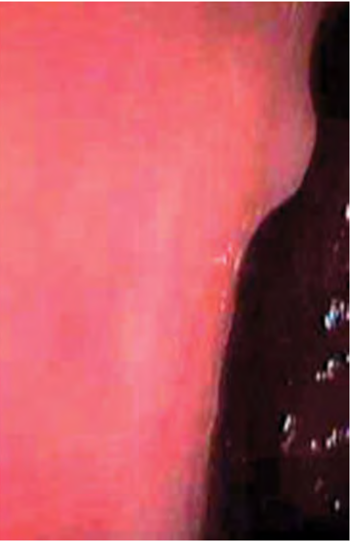



FIGURA 7-105 Pólipo hiperplásico, vista microscópica

En ambas ilustraciones hay un pequeño pólipo mucoso aplanado, de menos de 0,5 cm de diámetro. Se trata de excrescencias producidas por el aumento de tamaño de las criptas de la mucosa. Son más frecuentes en el recto. Aumentan en número con la edad, y en conjunto la mitad de los individuos tiene al menos una de estas lesiones. No son neoplásicas ni comportan riesgo de desarrollo de cáncer, y es poco probable que produzcan sangre oculta en heces. Sin embargo, se dan con mayor frecuencia en pacientes con adenomas tubulares y pueden aumentar de tamaño gradualmente. Los pólipos hiperplásicos se caracterizan por ser hallazgos incidentales en la colonoscopia.



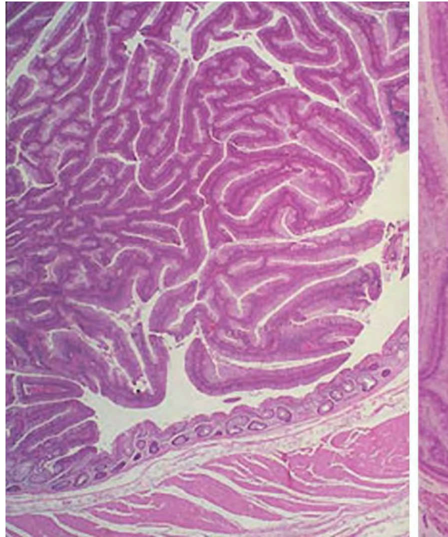
FIGURA 7-106 Pólipos de Peutz-Jeghers, endoscopia

El síndrome de Peutz-Jeghers se caracteriza por pigmentación mucocutánea con pólipos hamartomatosos gastrointestinales. Los pólipos pueden localizarse en cualquier parte del tubo digestivo, pero son más frecuentes en el intestino delgado. En esta endoscopia alta se muestran, en el duodeno, múltiples pólipos de pequeño tamaño que resultaron ser pólipos hamartomatosos en la biopsia. Este raro proceso, autonómico dominante, puede asociarse a pólipos en cualquier parte del tubo digestivo. Los pacientes con este síndrome tienen un riesgo aumentado de desarrollar neoplasias malignas en diversos órganos, como la mama, el ovario, el testículo o el páncreas, pero no se produce la transformación maligna de los pólipos. Con frecuencia se ve una pigmentación mucocutánea en forma de peca en la mucosa oral, la región genital, las manos y los pies. Estos pólipos pueden ser lo suficientemente grandes como para causar obstrucción o invaginación intestinal.




FIGURA 7-107 Adenoma velloso, vista macroscópica

Aquí se muestra el aspecto macroscópico en coliflor de un adenoma velloso, visto desde arriba en la ilustración izquierda y en corte transversal de la pared intestinal en la ilustración derecha. Obsérvese que este tipo de adenoma tiene una base amplia y es sésil, más que pedunculado, y es de mucho mayor tamaño que el típico adenoma tubular (pólipo adenomatoso). El adenoma velloso suele tener varios centímetros de diámetro, y puede medir hasta 10 cm. El riesgo de que se desarrolle un adenocarcinoma en un adenoma velloso de gran tamaño es alto. Los pólipos con rasgos tubulares y vellosos se denominan *adenomas tubulovellosos*.



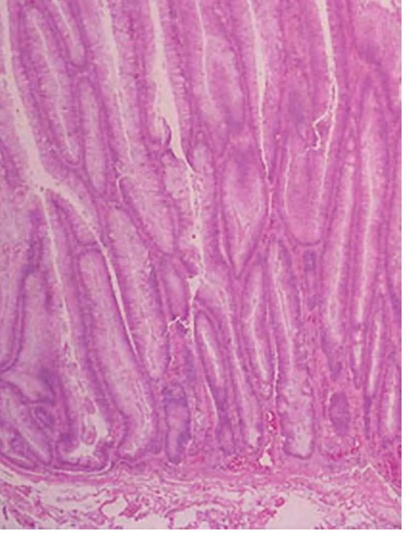


FIGURA 7-108 Adenoma velloso, vista microscópica

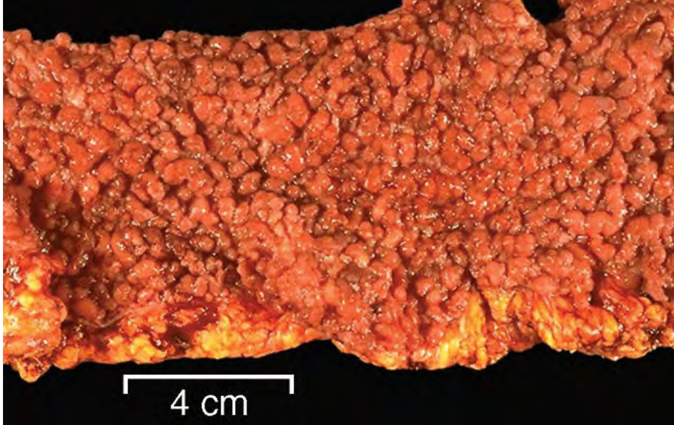
En la ilustración izquierda se muestra el borde de un adenoma velloso y en la ilustración derecha se aprecia cómo ese adenoma velloso se proyecta por encima de la membrana basal. El aspecto en coliflor se debe a las estructuras glandulares alargadas, que se hallan recubiertas por epitelio displásico. Aunque los adenomas vellosos son menos frecuentes que los pólipos adenomatosos, tienen mayor probabilidad de albergar áreas de carcinoma invasivo (aproximadamente el 40% de los adenomas vellosos).



FIGURA 7-109 Carcinoma de colon hereditario no polipósico, vista macroscópica

El carcinoma de colon hereditario no polipósico (HNPCC o síndrome de Lynch cuando se define una base genética) produce cáncer en el colon derecho en individuos jóvenes. El HNPCC se asocia a malignidad extraintestinal (endometrio, aparato urinario) que se debe a mutaciones en la línea germinal de los genes reparadores del ADN, con expresión anormal de las proteínas hMLH1 y hMSH2. Los tumores asociados a HNPCC tienen inestabilidad de microsatélites (del 10 al 15% de los cánceres esporádicos también tienen inestabilidad de microsatélites). Hay muchos menos pólipos que en la poliposis adenomatosa familiar, asociada a mutaciones de *APC*, pero los pólipos son agresivos. Aquí se observan múltiples pólipos adenomatosos del ciego (a la derecha se ve un segmento de íleon terminal).





FIGURAS 7-110 y 7-111 Poliposis adenomatosa familiar, vista macroscópica

Los genes *APC* defectuosos de la poliposis adenomatosa familiar (FAP) producen acumulación de β-catenina, que se transloca al núcleo y activa la transcripción de genes como *MYC* y *ciclina D1*. Este proceso autosómico dominante conlleva el desarrollo, ya en la adolescencia, de más de 100 adenomas de colon que alfombran la mucosa (ilustración derecha). Si no se practica una colectomía total, casi todos los individuos desarrollan adenocarcinoma. La forma «atenuada» de *APC* (ilustración izquierda) tiene menos pólipos y la edad de comienzo del cáncer de colon es más avanzada. El síndrome de Gardner, también con mutación del gen *APC*, presenta además osteomas, adenocarcinoma periampular, cáncer de tiroides, fibromatosis, anomalías dentales y quistes de inclusión epidérmica.

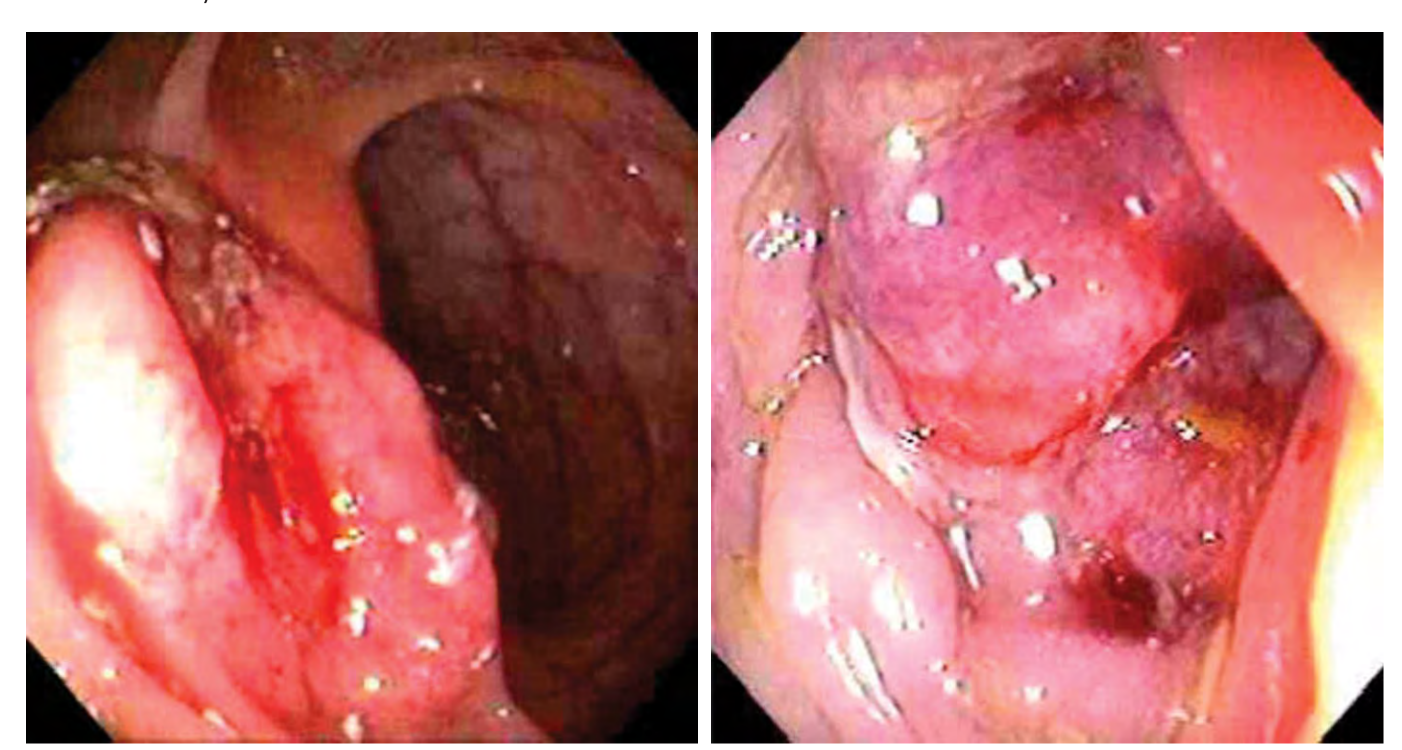
FIGURA 7-112 Adenocarcinoma, vista macroscópica

El patrón de crecimiento exofítico puede obstruir la luz del colon. Así pues, una complicación del carcinoma es la obstrucción (generalmente parcial). El efecto de masa puede producir cambios en las heces y el hábito intestinal.



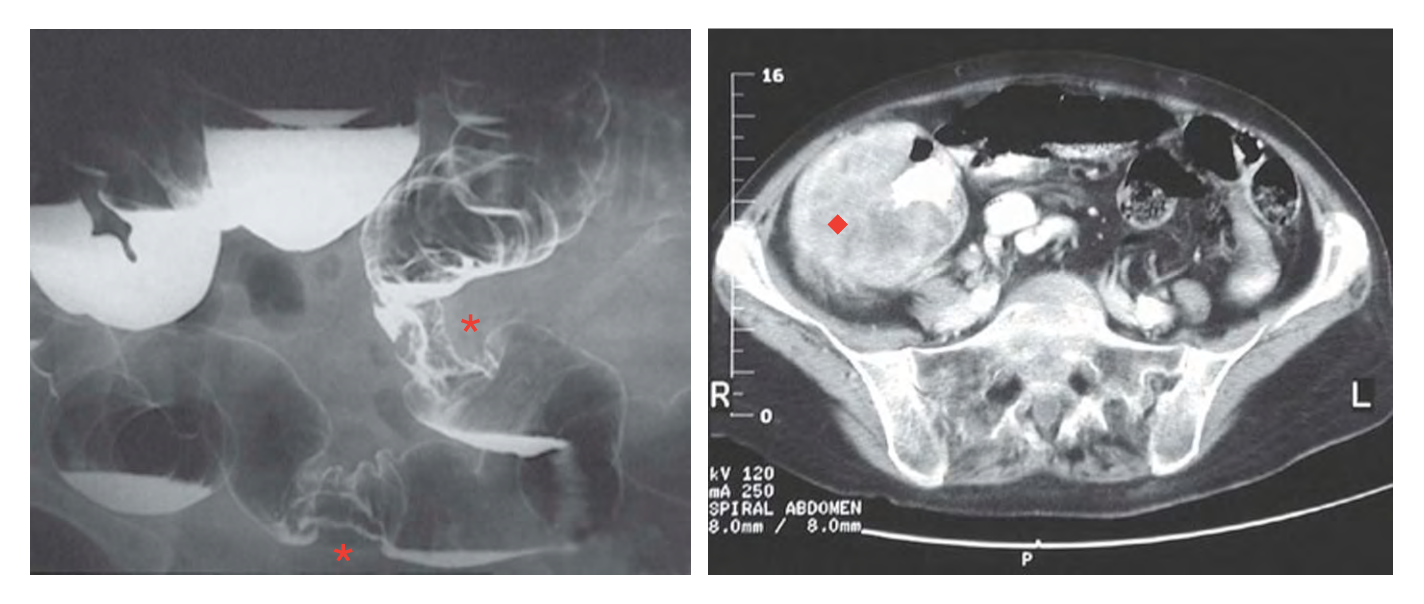
FIGURA 7-113 Adenocarcinoma, vista macroscópica

A la derecha se muestra un adenocarcinoma que surge en un adenoma velloso. La superficie de la neoplasia es polipoidea y rojo-rosada. La hemorragia de la superficie tumoral produce sangre oculta en heces. Esta neoplasia estaba localizada en el colon sigmoide, fuera del alcance del tacto rectal, pero fue fácilmente visualizada mediante sigmoidoscopia. Diversas anomalías genéticas preceden el desarrollo de la carcinogénesis colónica. Entre ellas se cuentan las alteraciones de la vía de *APC/β-catenina*, las mutaciones de *K-RAS*, la pérdida de *SMADs*, la pérdida de *p53*, la activación de la telomerasa y la inestabilidad de microsatélites.



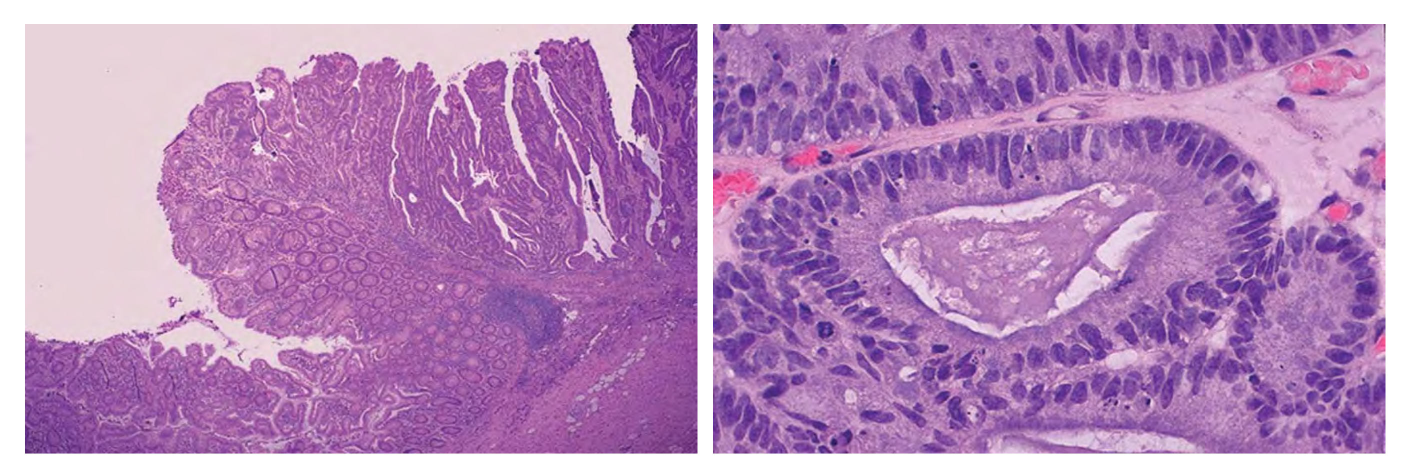
FIGURAS 7-114 y 7-115 Adenocarcinoma, endoscopia

Aquí se muestran imágenes colonoscópicas de adenocarcinoma de colon. La masa de la ilustración izquierda tiene un cráter ulcerado central con hemorragia, lo que explica por qué la prueba de sangre oculta en heces constituye un buen instrumento de cribado para la detección de esta lesión. En la ilustración derecha hay otra masa voluminosa que produce obstrucción parcial de la luz.



FIGURAS 7-116 y 7-117 Adenocarcinoma, enema de bario y tomografía computarizada

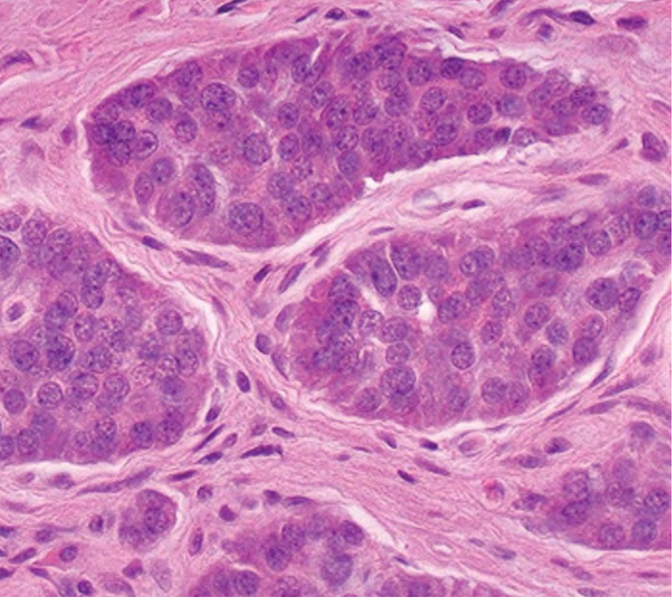
La técnica del enema de bario instila sulfato de bario radiopaco en el colon, produciendo un contraste con la pared del colon que resalta cualquier masa que esté presente. En la ilustración izquierda, el procedimiento se llevó a cabo con el paciente en posición lateral (cabeza hacia la derecha de la imagen) y se observan dos masas envolventes (*), una en el colon transverso y otra en el colon descendente, que son adenocarcinomas que constriñen la luz. La gran masa (*) observada en la TC abdominal con contraste en la ilustración derecha es un gran adenocarcinoma que distiende el ciego. Los carcinomas cecales a menudo son masas voluminosas que se manifiestan inicialmente por anemia ferropénica secundaria a hemorragia.



FIGURAS 7-118 y 7-119 Adenocarcinoma, vista microscópica

En la ilustración izquierda se observa el borde de un adenocarcinoma. Las glándulas neoplásicas son largas y papiliformes, similares a las que se ven en el adenoma velloso, pero más desorganizadas. El crecimiento es primariamente exofítico (hacia el interior de la luz), y aún no se ve invasión. La gradación y la estadificación del tumor las realiza el patólogo quirúrgico, que examina múltiples secciones histológicas del tumor. En la ilustración derecha, a gran aumento, las glándulas neoplásicas del adenocarcinoma tienen núcleos apilados con hipercromasia y pleomorfismo. No se ven células caliciformes normales. Una serie de mutaciones genéticas puede preceder el desarrollo del cáncer de colon. En gen *APC* puede estar mutado, seguido por las mutaciones de *K-RAS*, *SMAD4* y *p53*. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un receptor superficial de membrana que se altera en diversos tumores sólidos, como el adenocarcinoma de colon. El anticuerpo monoclonal cetuximab, dirigido con EGFR, puede utilizarse en el tratamiento de los adenocarcinomas de colon que expresan EGFR.





FIGURAS 7-120 y 7-121 Tumor carcinoide, vista macroscópica y vista microscópica

Las neoplasias del intestino delgado son raras. Los tumores benignos son leiomiomas, fibromas, neurofibromas y lipomas, entre otros. En la ilustración izquierda, en la válvula ileocecal hay otro tumor de color amarillo pálido. Se trata de un tumor carcinoide. La mayoría de los tumores benignos son lesiones submucosas incidentales, aunque raramente son lo suficientemente grandes como para obstruir la luz. A gran aumento, los nidos de tumor carcinoide de la ilustración derecha tienen un aspecto endocrino típico, con células redondas pequeñas que tienen núcleos redondos pequeños y citoplasmas rosados o azul pálidos. Raramente, un tumor carcinoide maligno puede producir una masa voluminosa. Las metástasis hepáticas del tumor carcinoide pueden raramente producir el síndrome carcinoide.





FIGURAS 7-122 y 7-123 Lipoma y linfoma no hodgkiniano, vista macroscópica

A la izquierda se observa una pequeña masa subserosa, bien delimitada y de color amarillo, que es un lipoma del intestino delgado hallado incidentalmente en la autopsia; se compone de células muy similares al tejido adiposo maduro. Las neoplasias benignas se parecen mucho a la célula de origen, son circunscritas y de crecimiento lento. Las masas multifocales, irregulares y marrón-parduscas que se ven en la mucosa del intestino delgado en la imagen de la derecha corresponden a un linfoma no hodgkiniano de un paciente con sida. Los linfomas del sida son de alto grado. Por el contrario, las lesiones del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) son esporádicas, y en el estómago pueden ser secundarias a la infección crónica por *Helicobacter pylori*. Más del 95% de los linfomas gastrointestinales tienen su origen en las células B. Pueden producir engrosamiento de la pared intestinal con pérdida de motilidad, o grandes masas que pueden ulcerarse u obstruir la luz.

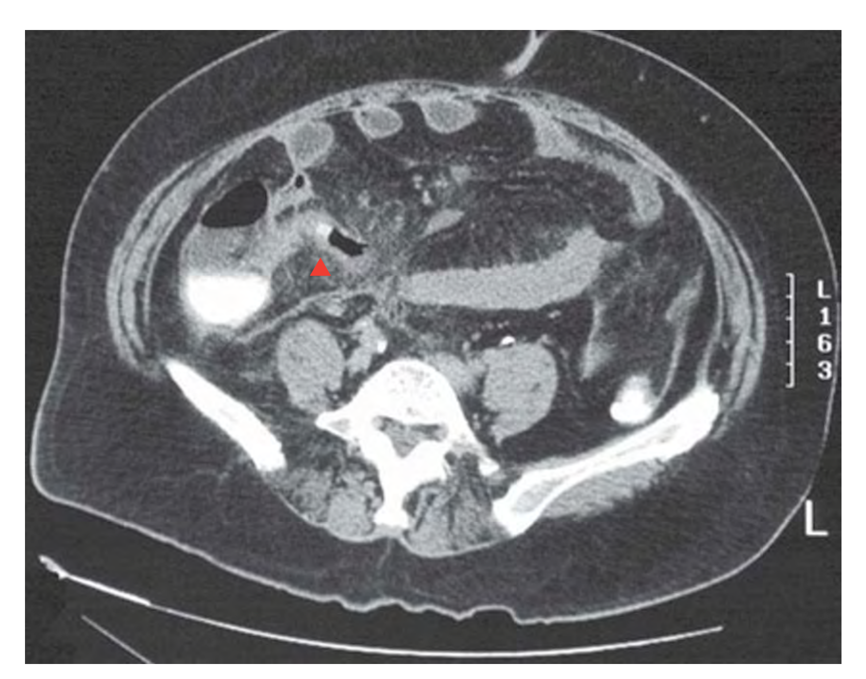


FIGURA 7-124 Apendicitis aguda, tomografía computarizada

Aquí se muestra un apéndice aumentado de tamaño (▲), con un fecalito de aspecto brillante debido a su calcificación. El ciego a la izquierda está parcialmente lleno de contraste brillante. Distalmente al fecalito, la luz apendicular es oscura porque está llena de aire. Las áreas brillantes de atenuación, correspondientes a las zonas de inflamación, se extienden al tejido adiposo circundante. Los pacientes con apendicitis aguda suelen presentarse con un dolor abdominal agudo que se localiza en el hipocondrio derecho. La exploración física a menudo pone de manifiesto dolor de rebote a la palpación. Con frecuencia hay leucocitosis. Este paciente presenta un riesgo quirúrgico aumentado debido a la obesidad (obsérvese la gran cantidad de tejido adiposo oscuro bajo la piel).



FIGURA 7-125 Apendicitis aguda, vista macroscópica

Aquí se muestra un apéndice extirpado mediante cirugía laparoscópica abdominal. Obsérvese que hay un exudado seroso amarillo-parduzco, pero los rasgos principales de esta apendicitis aguda inicial son edema e hiperemia. Este paciente tenía fiebre y el frotis de sangre periférica ponía de manifiesto un recuento leucocitario elevado con desviación a la izquierda (aumento de los neutrófilos). Este paciente presentaba dolor abdominal mínimo y se quejaba más bien de dolor lumbar, ya que el apéndice tenía una orientación retrocecal.

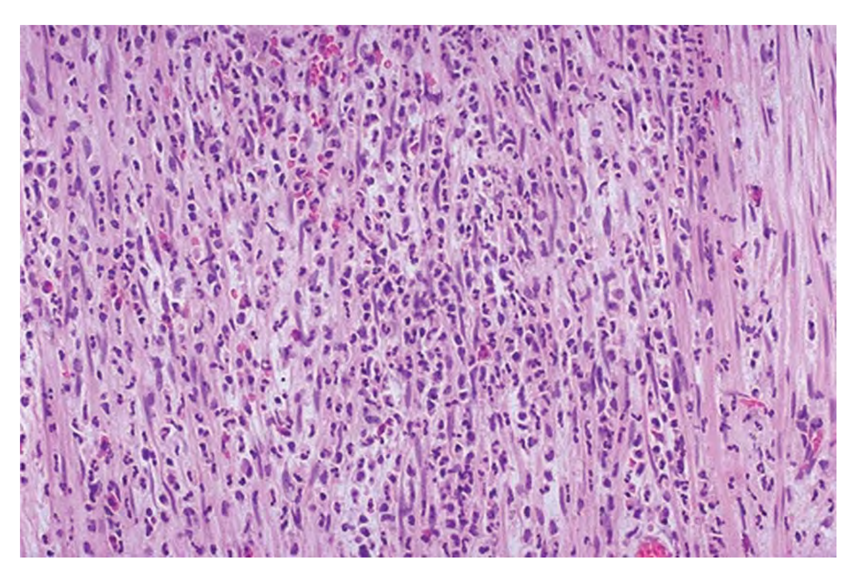


FIGURA 7-126 Apendicitis aguda, vista microscópica

La apendicitis aguda se caracteriza por inflamación y necrosis de la musoca. Como se muestra aquí, numerosos neutrófilos infiltran la pared del apéndice. También suele haber neutrofilia periférica con aumento de los cayados. Este proceso se trata quirúrgicamente mediante la exéresis del apéndice inflamado antes de que se produzcan las complicaciones potenciales de rotura o sepsis. Si la inflamación se limita a la serosa (periapendicitis), es probable que el proceso instigador resida en otra localización abdominal y que el apéndice sea tan sólo un «testigo inocente».



FIGURA 7-127 Mucocele, vista macroscópica

La luz de este apéndice está muy dilatada. Estaba ocupada por un material mucoide claro y viscoso. Los mucoceles que persisten probablemente representan una auténtica neoplasia, con más frecuencia un cistadenoma mucinoso, más que un apéndice obstruido. La rotura de un mucocele puede llenar y distender la cavidad peritoneal con mucina. Los cistadenocarcinomas del apéndice, colon y ovario pueden propagarse también por la cavidad abdominal y producir un patrón muy similar, excepto porque también hay células malignas y el proceso se denomina *seudomixoma peritonal*.

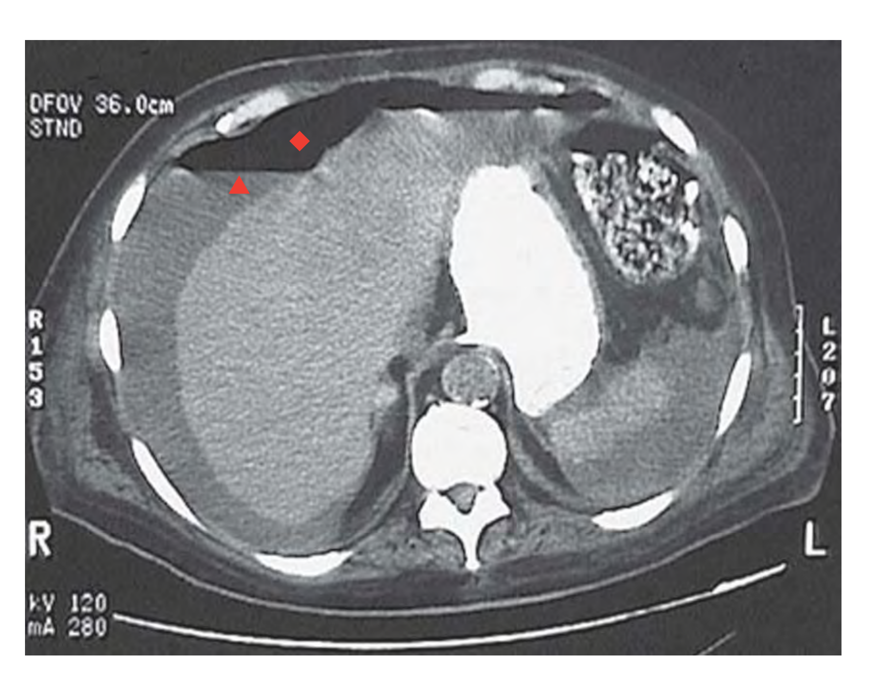


FIGURA 7-128 Perforación con aire libre, tomografía computarizada

En esta TC abdominal se observa aire libre (◆) por perforación de una víscera. La inflamación o ulceración del intestino, estómago, o vesícula biliar puede complicarse con perforación. La presencia de aire libre es una buena indicación de que alguna víscera se ha roto o perforado a la cavidad peritoneal. También se ve aquí, a la derecha, líquido ascítico adyacente al hígado, con formación de un nivel hidroaéreo (▲). Puede producirse peritonitis en ausencia de perforación, proceso que se denomina *peritonitis bacteriana espontánea*, que en general se asocia a la ascitis, más a menudo en niños con el síndrome nefrótico o adultos con hepatopatía crónica.



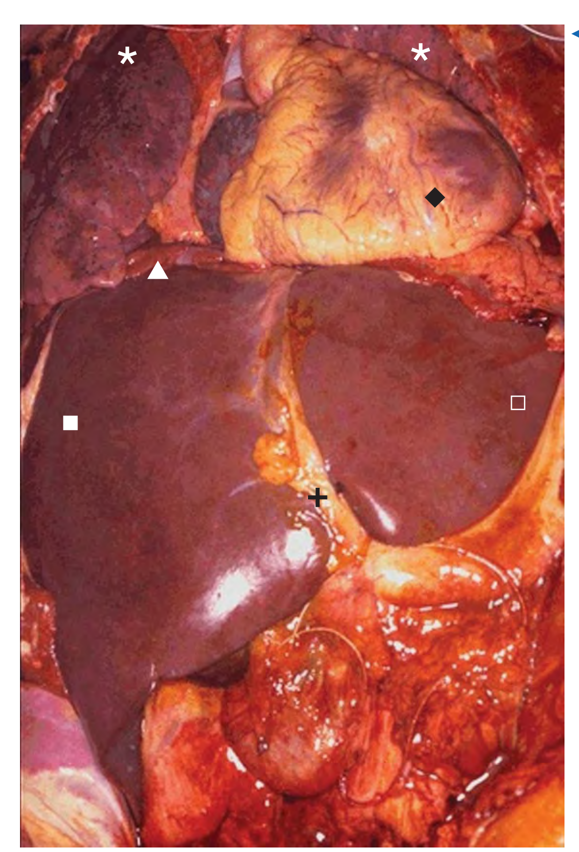
FIGURA 7-129 Peritonitis, vista macroscópica

Tal como se muestra en esta imagen de autopsia, la perforación del tubo digestivo a la cavidad peritoneal (en cualquier localización, desde el esófago inferior hasta el colon) puede producir peritonitis. La superficie peritoneal se halla recubierta por un grueso exudado amarillo purulento. Diversos organismos bacterianos, como enterobacteriáceas, estreptococos y *Clostridium,* pueden contaminar la cavidad peritoneal. Un carcinoma de ovario ha producido obstrucción y perforación del colon sigmoide (el sigmoide es el segmento intestinal dilatado, de color gris-negro, visible en la imagen). La peritonitis puede causar obstrucción parcial del intestino por íleo paralítico, que en la radiografía simple de abdomen se muestra como asas intestinales dilatadas, con niveles hidroaéreos.

CAPÍTULO 8



Hígado y vías biliares



◄ **FIGURA 8-1 Hígado normal *in situ,* vista macroscópica**

En esta imagen de autopsia se observa el hígado *in situ* en el abdomen superior. El hígado está situado bajo el diafragma (▲) y la cavidad torácica está por encima, con el corazón (◆) y los pulmones (*). Como puede verse, el hígado es el órgano parenquimatoso de mayor tamaño. El lóbulo derecho (■), visible a la izquierda, es mayor que el lóbulo izquierdo (□). El ligamento falciforme (+) es la línea divisoria entre los dos lóbulos. Desde el punto de vista embriológico, el hígado se deriva de una gemación endodérmica del tubo digestivo proximal.

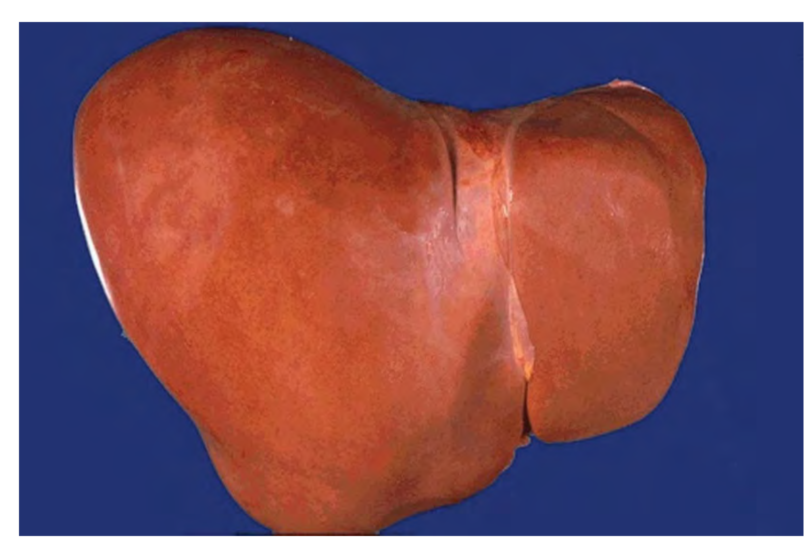
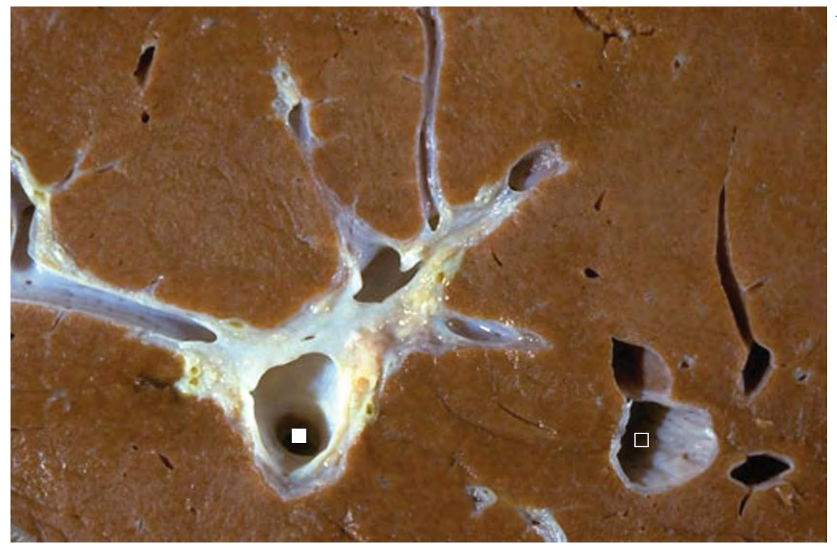


FIGURA 8-2 Hígado normal, vista macroscópica ►

Aquí se muestra la superficie externa de un hígado normal. El color es marrón y la superficie, lisa. El hígado normal de los adultos pesa entre 1.400 y 1.600 g. Hay un aporte sanguíneo dual, en el que la arteria hepática proporciona un tercio del flujo sanguíneo pero la mayor parte de la sangre oxigenada, en tanto que dos tercios del flujo sanguíneo proceden del sistema venoso portal que drena el intestino. La bilis formada en el hígado es drenada por los canalículos de los lobulillos hepáticos que, formando conductos de diámetro creciente, coalescen en los conductos hepáticos derecho e izquierdo. Éstos se unen en el hilio, inmediatamente por fuera de la cara inferior del hígado, para dar lugar al colédoco.



◄ **FIGURA 8-3 Hígado normal, vista macroscópica**

La superficie de corte del hígado normal tiene un color marrón uniforme. Nótese, en la proximidad del hilio, en la zona central izquierda, la vena porta (■) acompañada de la arteria hepática y los conductos biliares. En la zona inferior derecha hay una rama de la vena hepática (□), que drena sangre desde el hígado hasta la vena cava inferior. El hígado desempeña numerosas funciones metabólicas, entre las que se cuentan el procesamiento de los aminoácidos, carbohidratos y lípidos de la dieta. Asimismo, destoxifica y excreta por la bilis los productos de desecho y sintetiza numerosas proteínas plasmáticas.

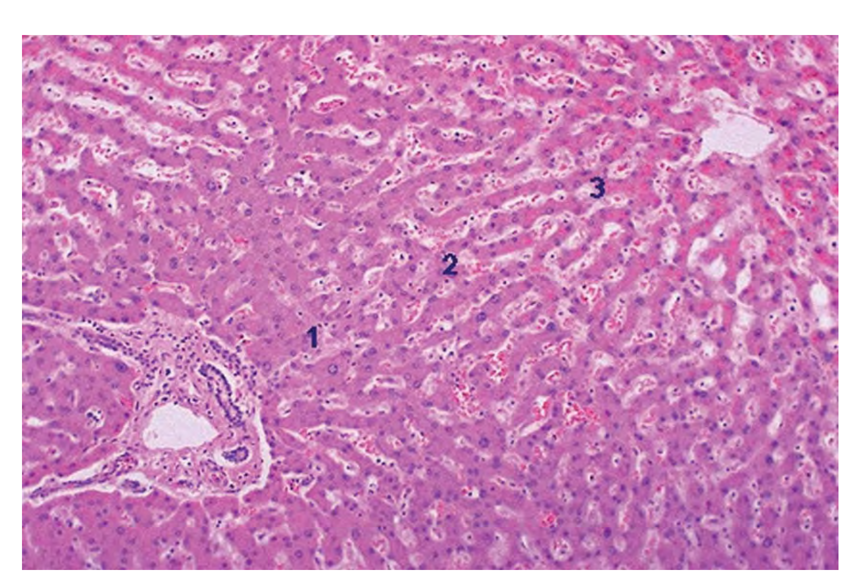


FIGURA 8-4 Zonas del hígado normal, vista microscópica

El hígado se divide funcionalmente en lobulillos que tienen una vena central y tríadas periféricas. Los cordones hepáticos tienen una disposicón radiada desde la vena central y constituyen láminas de un solo hepatocito de grosor entre las cuales discurren los canalículos biliares hacia las tríadas. Los hepatocitos adyacentes a la tríada forman la «lámina limitante». El lobulillo tiene tres zonas definidas por su relación con la tríada portal (área inferior izquierda) y la vena central (área superior derecha). La zona 1 es periportal y recibe la sangre con mayor concentración de oxígeno. La zona 2 comprende la porción central del lobulillo hepático (medio-zonal). La zona 3 es centrolobulillar. En la tríada hay ramas de los conductos biliares, la arteria hepática y la vena porta.

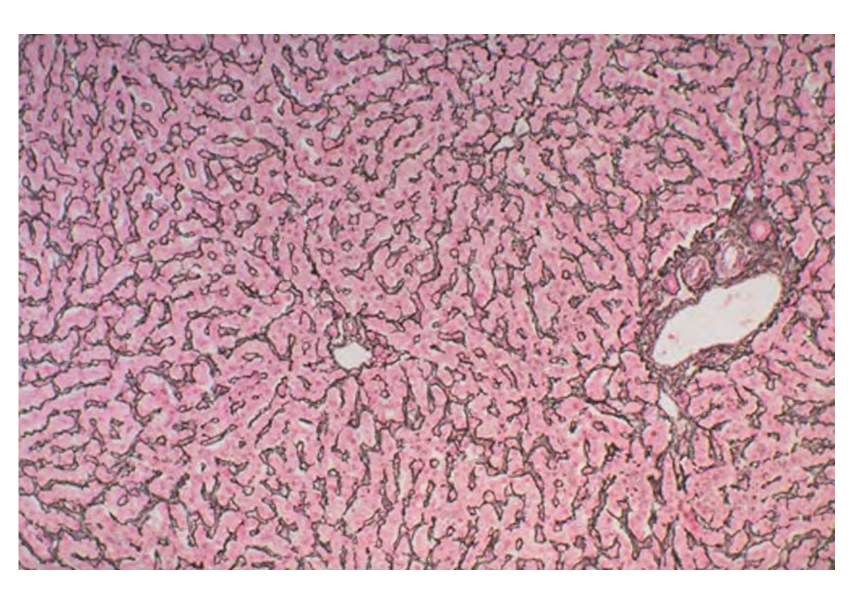


FIGURA 8-5 Hígado normal, vista microscópica

Aquí se observa el hígado normal a bajo aumento, con una tinción de reticulina que perfila en negro el tejido conectivo de soporte de las fibras de reticulina. También queda perfilada la arquitectura de los cordones hepáticos, con láminas de hepatocitos que se tiñen de rosa, y los sinuosoides situados entre tales láminas. A la derecha se aprecia una tríada portal y en el centro, una vena central. Los hepatocitos se hallan en la fase quiescente del ciclo celular y, en respuesta a una lesión, pueden reentrar en el ciclo celular y proliferar para regenerar el parénquima hepático. Las células estrelladas perisinusoidales del espacio de Disse pueden transformarse en miofibroblastos en respuesta a la inflamación hepática.

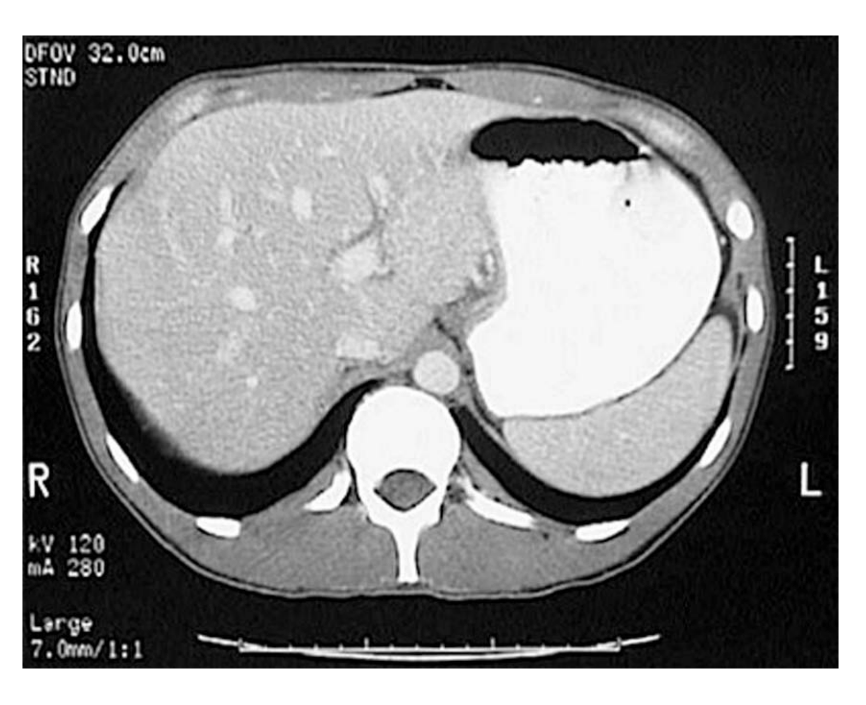


FIGURA 8-6 Hígado normal, tomografía computarizada

Esta TC abdominal con contraste pone de manifiesto el aspecto del hígado normal. La atenuación (brillo) del hígado y el bazo es similar. El estómago, situado entre el hígado y el bazo, se encuentra repleto de contraste brillante, que ha sido administrado por vía oral. El material de contraste intravenoso que rellena las venas hepáticas es más brillante que el parénquima hepático circundante. El lóbulo hepático derecho es mucho mayor que el izquierdo, que sobrepasa la línea media. Puesto que el hígado es el órgano abdominal de mayor tamaño, puede afectarse en los traumatismos abdominales, produciendo laceraciones superficiales de la delgada cápsula de Glisson y del hemoperitoneo.

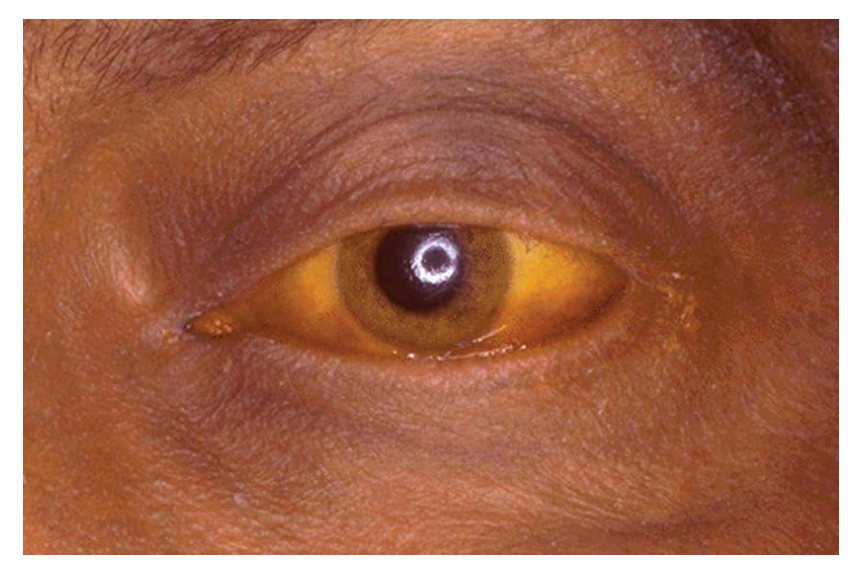


FIGURA 8-7 Ictericia, vista macroscópica

La degradación del heme es un proceso metabólico extrahepático cuyo resultado final es la bilirrubina. Los hepatocitos captan bilirrubina no conjugada, la conjugan con ácido glucurónico y la excretan en la bilis. La concentración de bilirrubina en la sangre se incrementa si hay un aumento de su producción, una disminución de su conjugación y excreción hepáticas, o una obstrucción de la vía biliar. Esto se manifiesta en la exploración física mediante ictericia. La esclerótica ocular, normalmente blanca, se ha vuelto amarilla porque el paciente tiene ictericia; en la exploración física, ésta es una buena localización en la que buscar la ictericia. La ictericia transitoria neonatal se debe a la presencia en la leche materna de β-glucuronidasas que desconjugan en el intestino los diglucurónidos de bilirrubina, que se reabsorbe.



FIGURA 8-8 Ictericia, vista macroscópica

El aumento de bilirrubina circulante en la sangre puede hacer que en la exploración física se aprecie ictericia, tal como se ve aquí por el tono amarillento de la piel. Con la hemólisis de los hematíes hay aumento de la bilirrubina no conjugada (indirecta) y se produce ictericia. El aumento de la fracción conjugada (directa) de la bilirrubina sugiere la presencia de una enfermedad intrahepática, tal como una hepatitis, o de una obstrucción de la vía biliar. La suma de las concentraciones séricas de bilirrubina directa e indirecta proporciona la concentración de bilirrubina total en el suero. La elevación de la fosfatasa alcalina sérica sugiere la obstrucción de la vía biliar, ya que una isoenzima de la fosfatasa alcalina se produce en el epitelio de los conductillos biliares y en las membranas canaliculares de los hepatocitos.

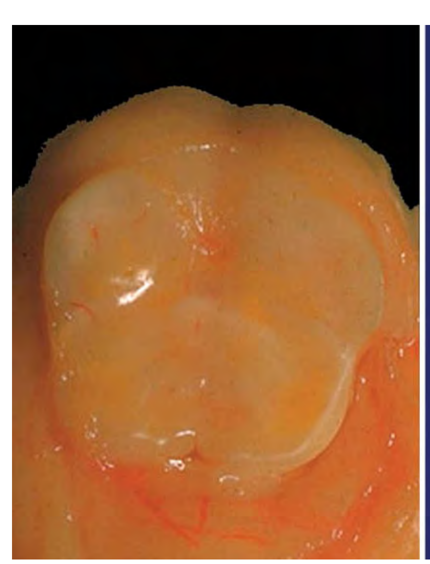




FIGURA 8-9 Kernicterus, vista macroscópica

La bilirrubina no conjugada se halla firmemente unida a la albúmina circulante y no se excreta en la orina; así pues, en los recién nacidos prematuros, sin la capacidad del hígado maduro para eliminar la bilirrubina, se eleva la concentración sanguínea de bilirrubina, que se acumula en el cerebro y causa daño neurológico. La coloración amarilla del cerebro del recién nacido se conoce como *kernicterus*. Aquí se muestran cortes coronales del bulbo raquídeo (ilustración izquierda) y del hemisferio cerebral (ilustración derecha), en cuya sustancia gris se aprecia kernicterus. La elevación de la bilirrubina no conjugada, responsable del kernicterus, es tóxica para el tejido cerebral. El kernicterus se asocia a prematuridad, peso bajo al nacer y aumento de la concentración de bilirrubina.

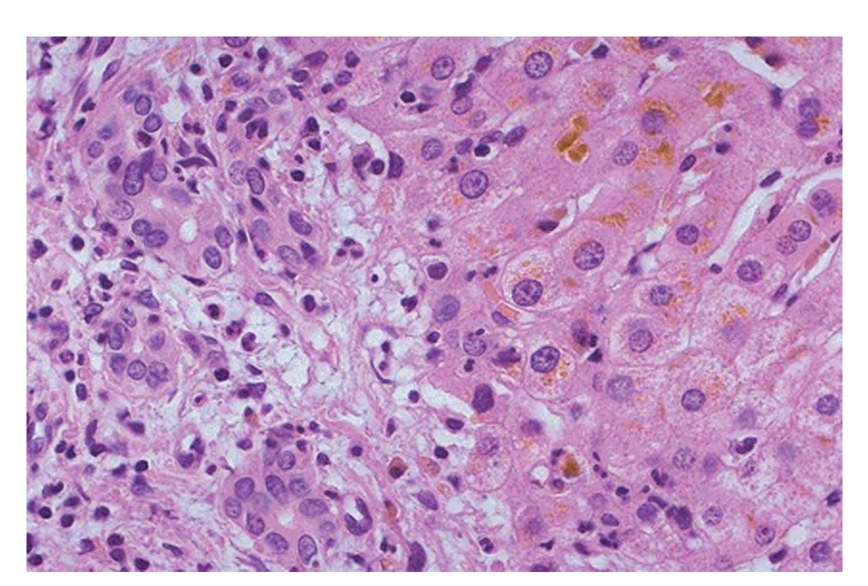


FIGURA 8-10 Colestasis, vista microscópica

Aquí se observa, a la derecha, una pigmentación amarillenta en el citoplasma de los hepatocitos que se debe a la acumulación de pigmentos biliares. La colestasis intrahepática puede ser consecuencia de la disfunción hepatocitaria o la obstrucción de la vía biliar. Ademas de la estasis biliar intrahepática, aquí también hay estasis biliar intracanalicular. En este caso, la obstrucción de la vía biliar también produjo proliferación de los conductos biliares, visible en la zona izquierda. El catabolismo de heme derivado de los hematíes en desarrollo, lesionados y senescentes produce bilirrubina débilmente unida a albúmina.
La bilirrubina captada por los hepatocitos se une a glutatión S-transferasas citosólicas, se conjuga con ácido glucurónico mediante uridina difosfato-glucuronil transferasa y se excreta al canalículo biliar.

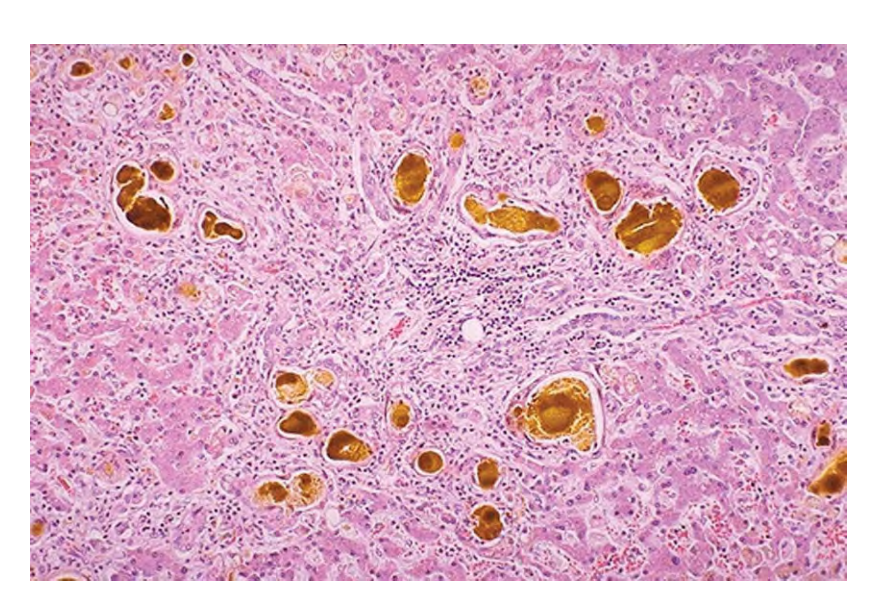


FIGURA 8-11 Colestasis, vista microscópica

Los cúmulos verde-amarillentos presentes en este hígado son pigmentos biliares. La obstrucción del árbol biliar produce estasis biliar intrahepática y formación de lagos de bilis. Puede haber proliferación de los conductos biliares en respuesta a la obstrucción crónica. Si ésta se prolonga, puede desarrollarse fibrosis portal con cirrosis «biliar». La bilis actúa como un emulsificador y es un factor importante en la digestión de los lípidos en el intestino delgado. La falta de secreción de bilis al duodeno produce heces acólicas (con color de arcilla) y posible esteatorrea con aumento de la grasa en heces. En estas circunstancias puede haber malabsorción de las vitaminas liposolubles A, D, E, y K. Una cierta cantidad de vitaminas D y K puede producirse de forma endógena.

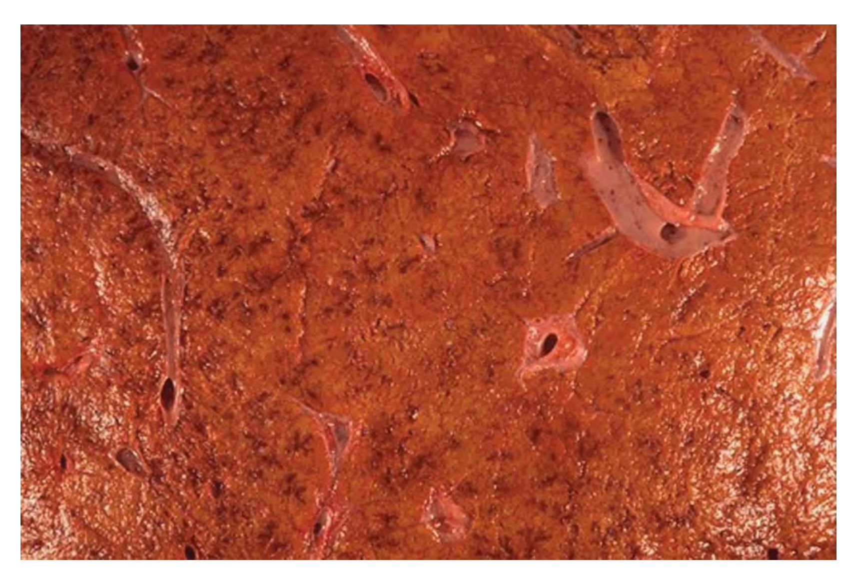


FIGURA 8-12 Necrosis hepática, vista macroscópica

En esta superficie de corte se observan necrosis y colapso de los lobulillos hepáticos, en forma de áreas de hemorragia, surcos irregulares y granularidad. Puede producirse necrosis extensa tras el daño hepatocitario por toxinas, infecciones (como la hepatitis vírica fulminante) e isquemia. Hay liberación a la sangre de las enzimas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), siendo la primera más específica de lesión hepática. La pérdida extensa de la función hepatocitaria puede producir disminución de la síntesis de proteínas, con hipoalbuminemia y déficit de los factores de la coagulación II, VII, IX y X (manifestado por la elevación del tiempo de protrombina), y alteraciones metabólicas, como las del ciclo de la urea, con hiperamoniemia.

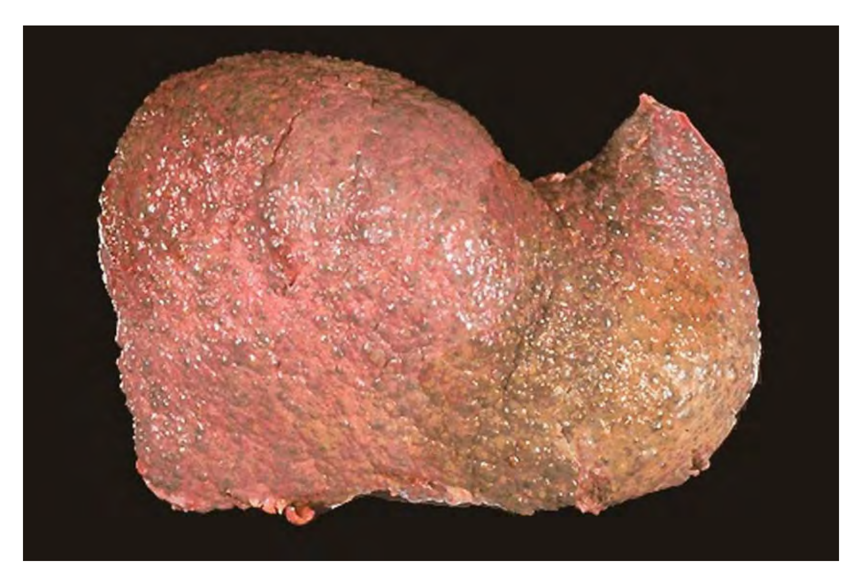


FIGURA 8-13 Cirrosis, vista macroscópica

La cirrosis se desarrolla cuando el daño hepático crónico difuso produce formación de septos fibrosos que conectan los espacios porta y alteran la arquitectura hepática normal, con formación de nódulos regenerativos en el parénquima. Asimismo, se altera el flujo sanguíneo aferente y eferente, con desarrollo de hipertensión portal. Aquí se muestra el aspecto externo de la cirrosis micronodular. Septos fibrosos rodean a los nódulos regenerativos hepatocitarios. El desarrollo de cirrosis por daño hepático crónico requiere al menos una década. Una vez establecida, la cirrosis experimenta regresión con tanta lentitud que es esencialmente irreversible. El hígado cirrótico tiende a disminuir de tamaño con el tiempo.



FIGURA 8-14 Cirrosis, vista macroscópica

En la cirrosis micronodular, los nódulos regenerativos suelen medir 3 mm o menos. El aspecto amarillo-marrón de estos nódulos se debe a la esteatosis hepática concomitante. La causa más común de cirrosis micronodular y esteatosis es el alcoholismo crónico. En el hígado normal hay una fina trama de reticulina de colágeno de tipo IV, pero en la cirrosis hay depósito extenso de colágeno de tipos I y III, generado por células estrelladas perisinusoidales activadas. La cirrosis puede permanecer asintomática durante muchos años, hasta que surgen las complicaciones de la hipertensión portal, como varices esofágicas o ascitis, o la pérdida significativa de parénquima hepático disminuye la función metabólica.

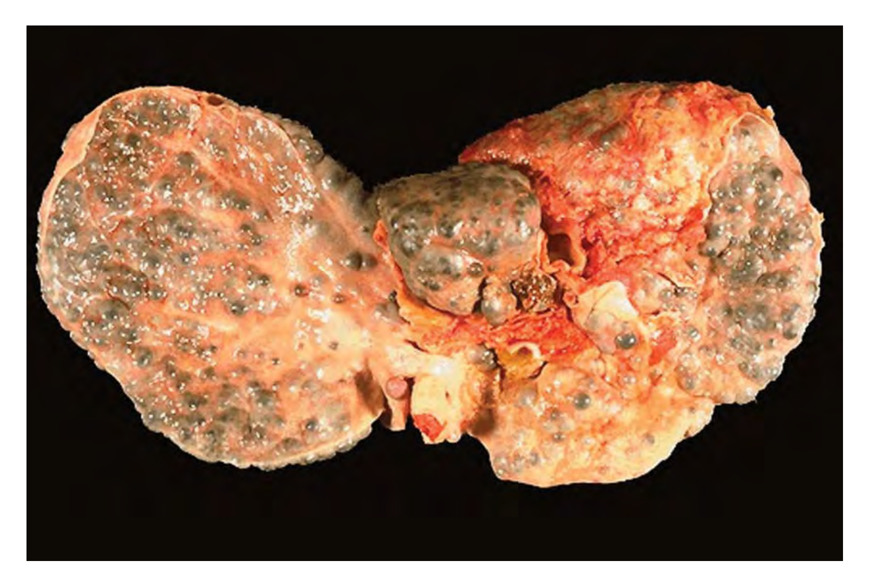


FIGURA 8-15 Cirrosis, vista macroscópica

En esta superficie hepática inferior se observa una cirrosis macronodular, con nódulos mayores de 3 mm. Hay depósito extenso de colágeno pardusco rodeando a los nódulos regenerativos. Se trata de una cirrosis terminal con insuficiencia hepática caracterizada por hiperbilirrubinemia progresiva, tal como se comprueba por el aspecto verdoso de los nódulos tras la fijación en formol (con oxidación de la bilirrubina a biliverdina). La causa más común de cirrosis macronodular es la hepatitis vírica. La mayoría de las causas de cirrosis pueden producir ambos patrones, así como cirrosis mixta micronodular y macronodular; así pues, el patrón de los nódulos no es buen indicador de la etiología subyacente.

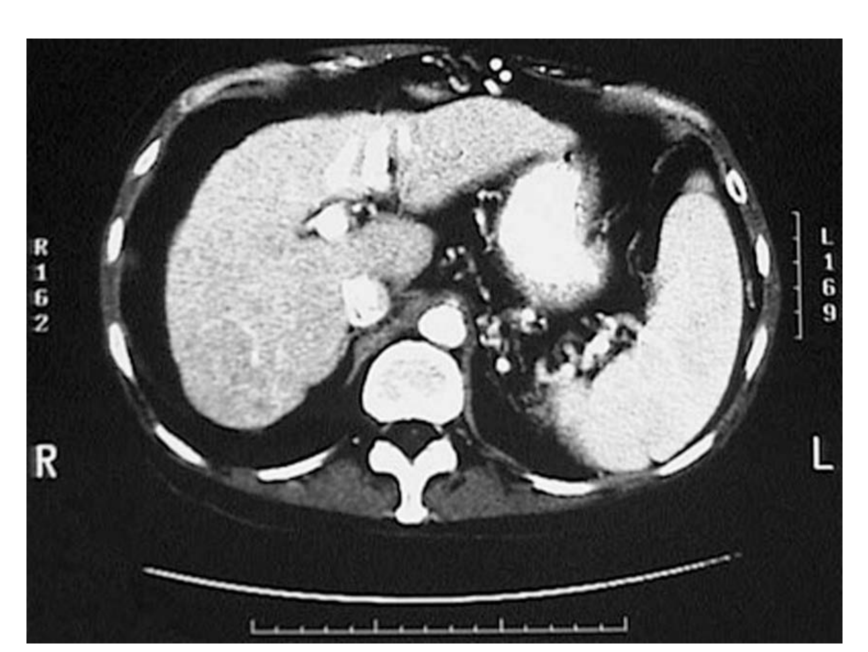


FIGURA 8-16 Cirrosis, tomografía computarizada

Esta TC abdominal pone de manifiesto un pequeño hígado cirrótico con mayor heterogeneidad del parénquima (áreas claras y oscuras) que el hígado normal. El flujo sanguíneo anormal del hígado cirrótico produce elevación de la presión venosa portal. Tal como aquí se muestra, la hipertensión portal produce esplenomegalia. El aumento del flujo venoso colateral también puede dar lugar a la formación de varices esofágicas, dilatación de las venas superficiales del abdomen y hemorroides. Además del alcoholismo, pueden ser precursores de la cirrosis la esteatosis no alcohólica, las hepatitis víricas B y C, las enfermedades de las vías biliares, la hemocromatosis hereditaria, la enfermedad de Wilson y la deficiencia de α_1-antitripsina. Cuando no se identifica una causa, se emplea el término de *cirrosis criptogénica*.

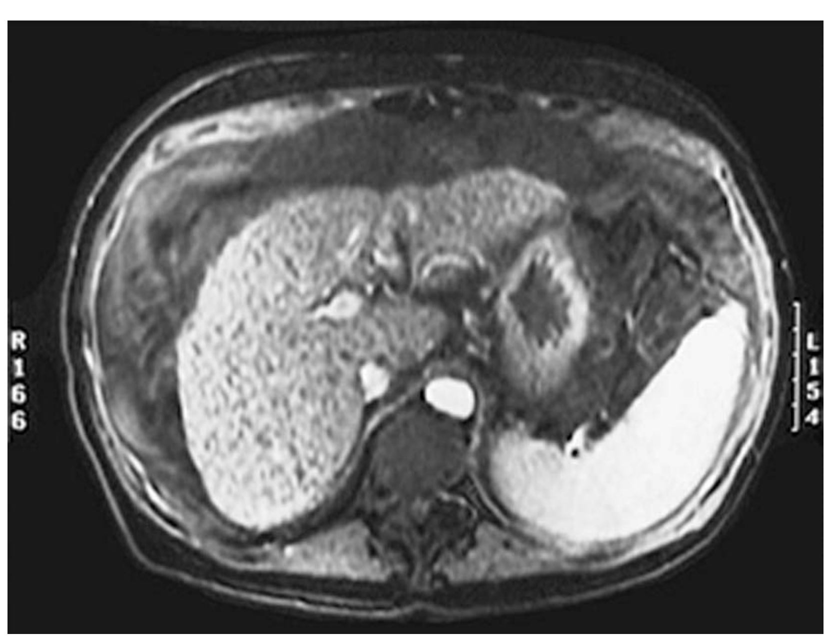


FIGURA 8-17 Cirrosis, resonancia magnética

En esta RM axial del abdomen en T2 se observa un pequeño hígado cirrótico. El bazo es mayor de lo normal debido a la hipertensión portal, pudiendo llegar a pesar 1 kg. La ascitis, que se produce por trasudado desde el compartimiento intravascular, a menudo acompaña a la cirrosis. Entre los múltiples mecanismos de la ascitis se cuentan la hipertensión de los sinusoides hepáticos, la hipoalbuminemia, el incremento del drenaje linfático hacia la cavidad peritoneal, la filtración desde los capilares intestinales y el hiperaldosteronismo secundario con retención renal de sodio y agua. Además, se produce el «síndrome hepatorrenal», con disminución de la función renal por disminución de la perfusión renal y vasoconstricción de las arteriolas renales aferentes.

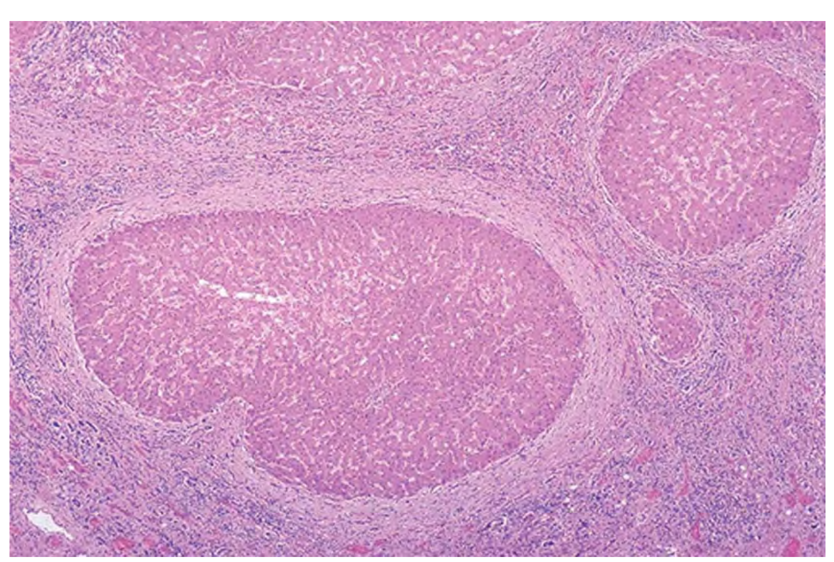


FIGURA 8-18 Cirrosis, vista microscópica

Aquí se muestra, a bajo aumento, una cirrosis hepática micronodular, con nódulos hepatocitarios regenerativos rodeados de gruesas bandas de fibrosis colágena. En las bandas fibrosas hay infiltrados linfocitarios y proliferación de conductillos biliares. El aumento de la proliferación hepatocitaria por la regeneración nodular incrementa el riesgo de carcinoma hepatocelular y, en menor medida, de colangiocarcinoma. El daño hepático produce la activación de las células de Kupffer, con liberación de citocinas como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor de necrosis tumoral, que estimula a las células estrelladas del espacio de Disse para que proliferen como miofibroblastos y contribuyan a la fibrogénesis.



FIGURA 8-19 Cirrosis y ascitis, tomografía computarizada

Una complicación de la cirrosis hepática con hipertensión portal es la ascitis, con extensa acumulación de líquido (◆) en la cavidad peritoneal, tal como puede apreciarse en esta TC abdominal. En el hígado cirrótico se halla disminuida la función de síntesis de proteínas, lo que produce hipoalbuminemia y un descenso de la presión oncótica intravascular. Este fenómeno se combina con el aumento de la retención de sodio y agua por los riñones y con el incremento de la presión hidrostática en las venas y capilares, que contribuyen a la acumulación de líquido en el espacio extravascular. El paciente puede tener aumentado el diámetro abdominal y en la exploración física puede ponerse de manifiesto la oleada ascítica.



FIGURA 8-20 Hipertensión portal, vista macroscópica

La hipertensión portal se produce por el patrón anormal del flujo sanguíneo hepático creado por la cirrosis. El aumento de la presión se transmite a los canales venosos colaterales, que se dilatan. Aquí se muestra el abdomen de un paciente con cirrosis hepática con un *caput medusae,* que consiste en venas dilatadas que se irradian desde el ombligo hacia los márgenes costales. Otras colaterales venosas afectadas por la hipertensión portal son el plexo esofágico y las venas hemorroidales. Además de la cirrosis, la hipertensión portal puede ser secundaria a enfermedades granulomatosas infiltrantes, esquistosomiasis y esteatosis grave.

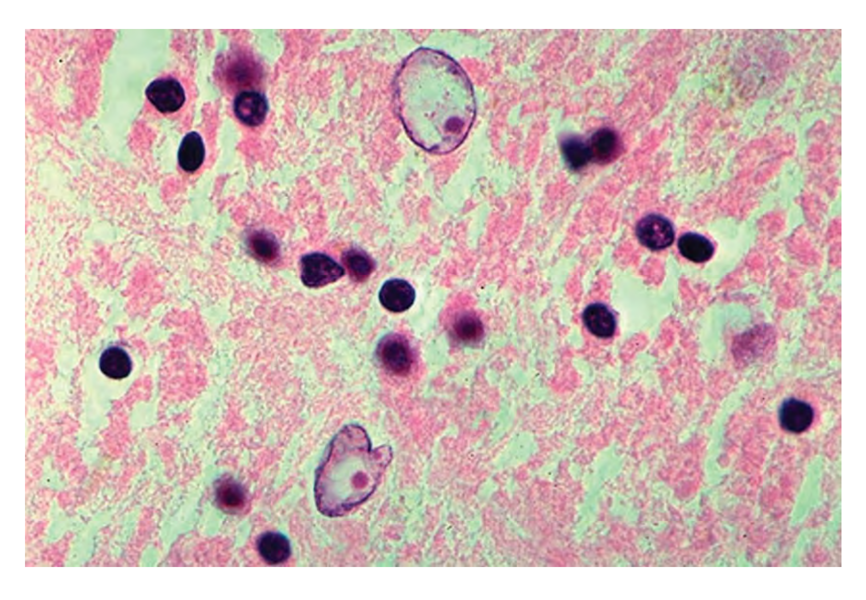


FIGURA 8-21 Encefalopatía hepática, vista microscópica

En la encefalopatía hepática, el examen microscópico del cerebro pone de manifiesto células de Alzheimer de tipo 2 en las capas inferiores de la corteza y en los ganglios basales. Estas células son grandes astrocitos protoplasmáticos, que se producen en respuesta a las toxinas (primariamente amoníaco) no eliminadas mediante el ciclo de la urea por el hígado insuficiente. Estos astrocitos tienen un núcleo acuoso aumentado de tamaño, nucléolo prominente y citoplasma invisible. Los pacientes pueden manifestar rigidez muscular, hiperreflexia y asterixis antes de caer en un estado de confusión que progresa a estupor y coma.

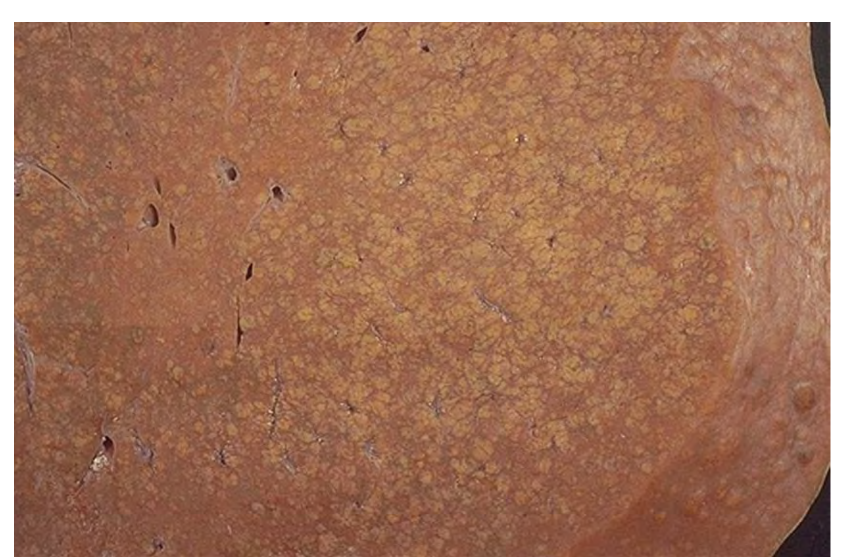


FIGURA 8-22 Hepatitis vírica, vista macroscópica

En este hígado, afectado por hepatitis vírica aguda, se observan áreas de necrosis con colapso de los lobulillos hepáticos. La necrosis se manifiesta como áreas mal definidas de color amarillo pálido situadas entre áreas más viables de parénquima hepático de color marrón pálido. Obsérvese, a la derecha, la irregularidad de la superficie capsular secundaria al colapso de los lobulillos. Si se necrosa una porción significativa del parénquima, el hígado se vuelve pálido y se encoge (necrosis masiva difusa), lo que constituye una complicación rara que se suele asociar a la infección por el virus de la hepatitis A, habitualmente subclínica, o a la infección por el virus de la hepatitis B. Los pacientes con hepatitis vírica aguda pueden presentarse con náuseas, anorexia, malestar general y fiebre, seguidas de ictericia y progresión a encefalopatía hepática.

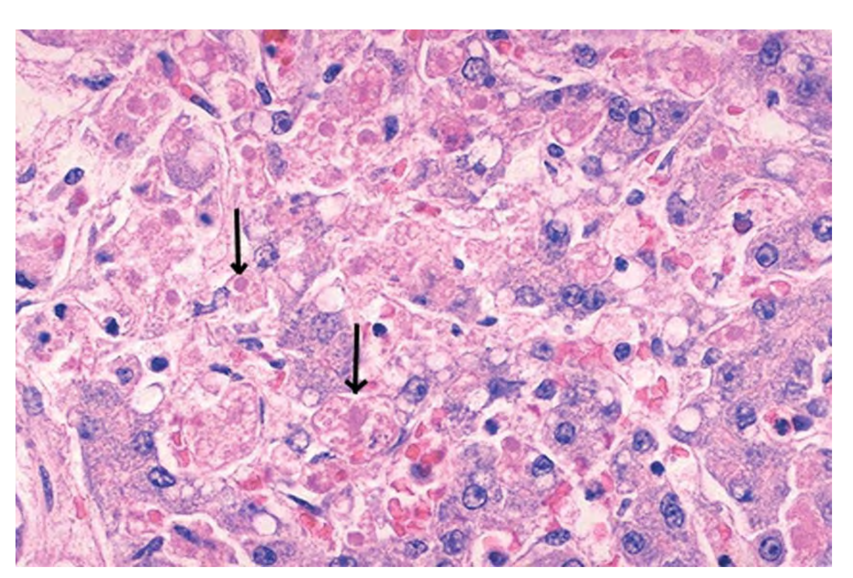


FIGURA 8-23 Hepatitis vírica, vista microscópica

Hay degeneración balonizante de numerosos hepatocitos *(flechas)* en este caso más agudo de hepatitis fulminante. Esta balonización es una manifestación de apoptosis (necrosis de células individuales). El virus de la hepatitis A, que es un picornavirus con una sola cadena de ARN envuelta por una cápside, puede tener citotoxicidad directa. Por el contrario, son los linfocitos CD8 citotóxicos en su ataque contra los hepatocitos infectados los que inducen la necrosis hepatocitaria asociada al virus de la hepatitis B, que es un virus con envoltura y doble cadena de ADN, o al virus de la hepatitis C, que es un virus con envoltura y una sola cadena de ARN. Los fármacos y las toxinas que producen necrosis hepática, como el halotano o la isoniacida, pueden ser directamente citotóxicos para los hepatocitos.

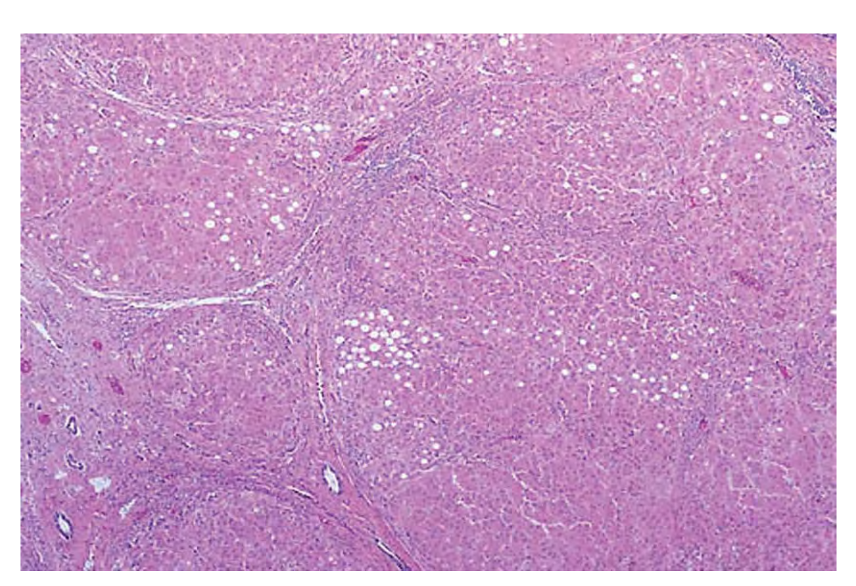


FIGURA 8-24 Hepatitis vírica, vista microscópica

En la hepatitis crónica hay irregularidad de los lobulillos, con presencia de fibrosis e inflamación. En el caso de la infección por el virus de la hepatitis C hay también esteatosis en grado mínimo. Este caso está en fase avanzada, con fibrosis extensa y progresión inicial a cirrosis macronodular, tal como puede comprobarse por el gran nódulo regenerativo de la zona central derecha. Entre las pruebas serológicas diagnósticas de esta forma de hepatitis vírica está el estudio de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (VHC). La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa para el ARN del VHC puede identificar subtipos de VHC. La hepatitis C es responsable de la mayoría, pero no de todos, los casos antes llamados *hepatitis no A, no B*. Aproximadamente el 85% de los pacientes con hepatitis C progresan a hepatitis crónica, los cuales a su vez permanecen estables en el 80% de los casos, pero avanzan a cirrosis en el 20%.

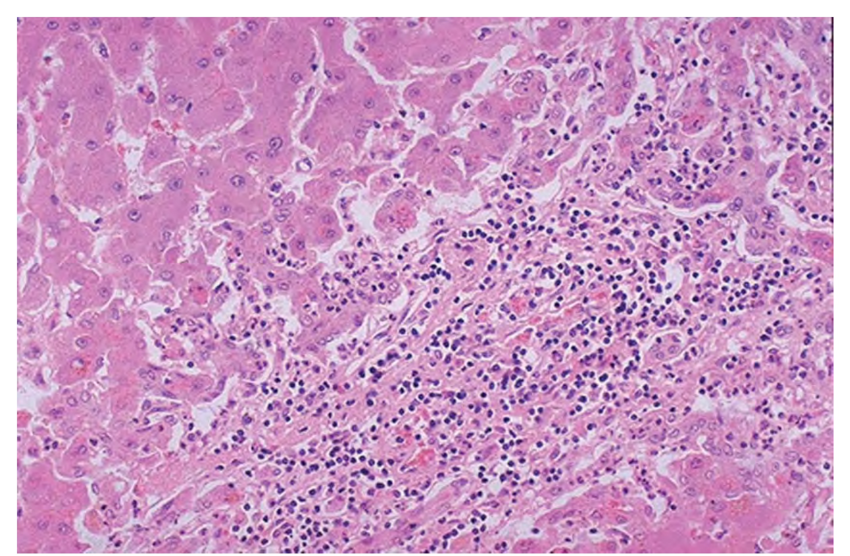


FIGURA 8-25 Hepatitis vírica, vista microscópica

A medio aumento se comprueba que esta tríada portal se halla expandida por infiltrados inflamatorios, principalmente mononucleares, que han sobrepasado la lámina limitante que circunda la tríada, con extensión de la inflamación al parénquima hepático adyacente, junto con necrosis focal (parcelar) de los hepatocitos. Esto es característico de la forma crónica activa de hepatitis. Las enzimas AST y ALT suelen permanecer elevadas en el suero del paciente. En este caso fueron positivos tanto el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) como el anticuerpo contra el centro *(core)* del virus de la hepatitis B (HBcAb). En la infección crónica por el virus de la hepatitis C puede verse un aspecto similar.

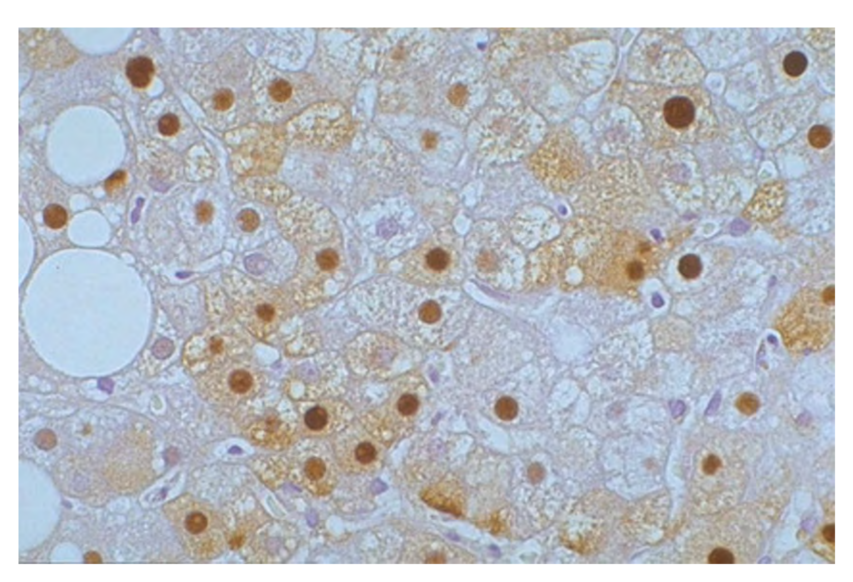


FIGURA 8-26 Hepatitis vírica, vista microscópica

La tinción inmunohistoquímica con el anticuerpo contra el virus de la hepatitis B (VHB) pone de manifiesto positividad nuclear en los hepatocitos. El VHB, que es un hepadnavirus, tiene un genoma parcialmente constituido por ADN circular de cadena doble, así como una proteína *core* de la nucleocápside (detectada serológicamente como anticuerpo contra la proteína: HBcAb). La glucoproteína de la envoltura se detecta serológicamente como antígeno de superficie (HBsAg), y el anticuerpo designado como HBsAb indica respuesta a infección previa por el virus de la hepatitis B o vacunación contra dicho virus. La vacuna proporciona inmunidad contra el VHB, lo que es importante para los trabajadores sanitarios con riesgo aumentado por exposición a la sangre y fluidos corporales de los pacientes. El VHB y el VHC pueden transmitirse sexualmente y por agujas compartidas por drogadictos.

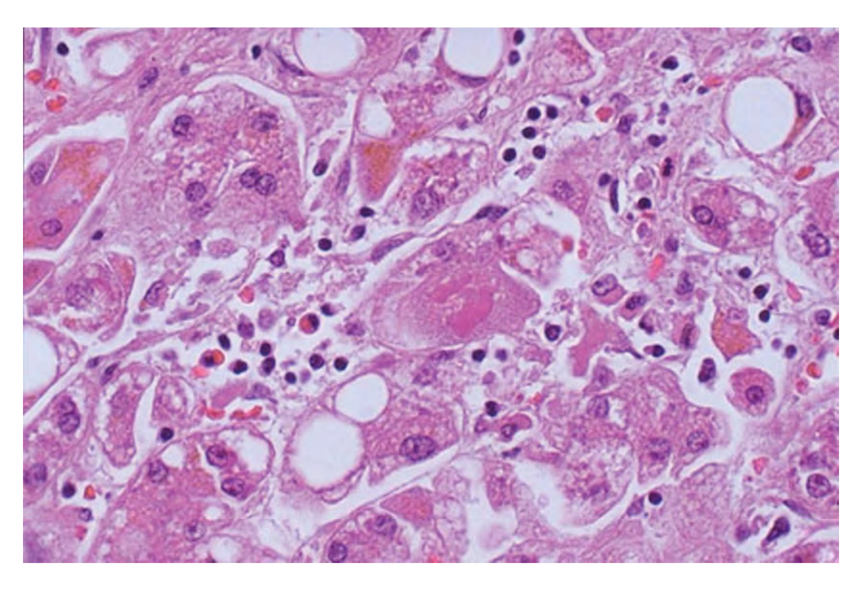


FIGURA 8-27 Hepatitis vírica, vista microscópica

Se trata de un caso de infección por el VHC que ha progresado a hepatitis crónica. La extensión de la hepatitis crónica puede gradarse según la actividad (necrosis e inflamación) y estudiarse según la fibrosis. En este caso, la necrosis y la inflamación son prominentes y también hay alguna esteatosis. Independientemente del grado o estadio, debe investigarse la etiología de la hepatitis, ya que el tratamiento puede depender del conocimiento de la causa y las hepatopatías crónicas de diferentes etiologías pueden presentar hallazgos microscópicos y macroscópicos similares. Puede utilizarse la terapia con interferón-α para el tratamiento de la infección por el VHC.

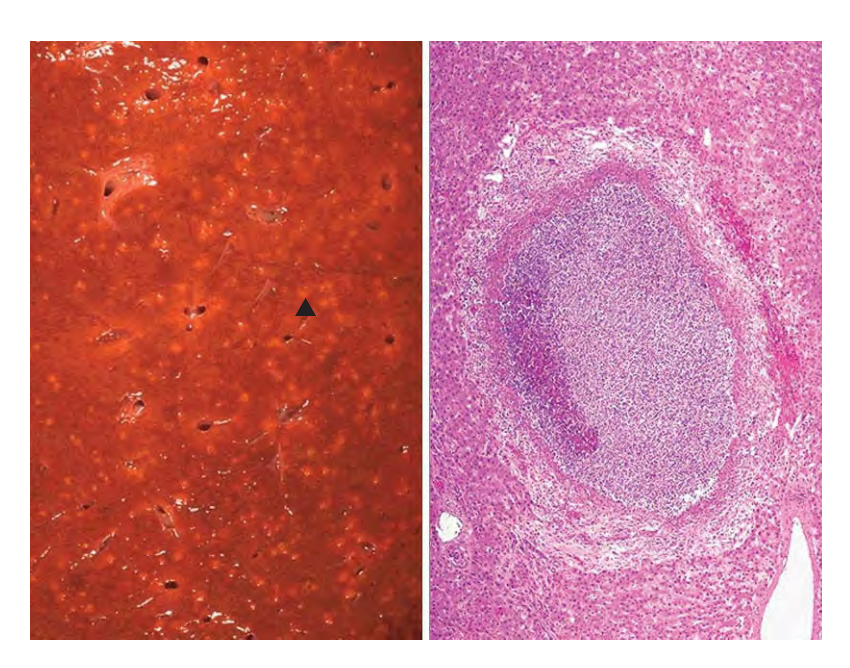


FIGURA 8-28 Abscesos hepáticos, vistas macroscópica y microscópica

Los abscesos piógenos del hígado son a menudo bacterianos y son la consecuencia de la propagación de la infección al parénquima hepático por vía arterial en la septicemia, por vía venosa portal en las infecciones abdominales, por vía biliar en las infecciones ascendentes de las vías biliares (colangitis), por extensión directa de una infección intraabdominal adyacente, o por introducción directa de organismos en los traumatismos penetrates. En la ilustración izquierda se muestran múltiples microabscesos (▲) en un paciente con septicemia. En la ilustración derecha se aprecia un microabsceso con abundantes neutrófilos que producen necrosis de licuación focal. También se ve el comienzo de la formación de la pared de un absceso, con presencia de fibrina de color rosado. Los pacientes con abscesos pueden tener fiebre, dolor en el hipocondrio derecho y hepatomegalia. Las infecciones parasitarias y helmínticas también pueden causar abscesos hepáticos.

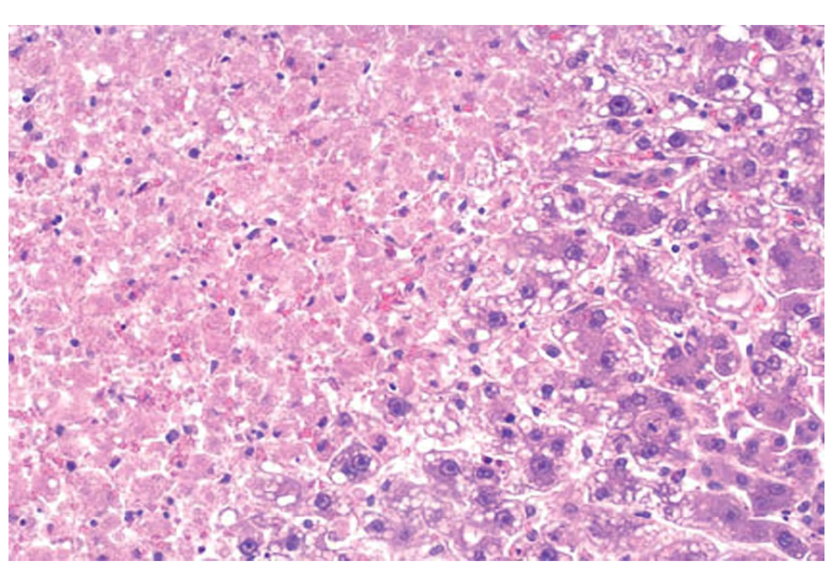


FIGURA 8-29 Toxicidad por acetaminofeno, vista microscópica

El grado de elevación de la AST y ALT en el suero indica la extensión de la necrosis hepática. La toxicidad del acetaminofeno puede ser más grave en aquellos casos de sobredosis accidental en que existe un factor de riesgo adicional tal como el alcoholismo crónico. El fármaco, en dosis terapéuticas, es metabolizado por conjugación hepática mediante glucuronidización y sulfatación, pero la ingesta aguda de más de 140 mg/kg satura las vías metabólicas normales y el acetaminofeno es metabolizado por el citocromo P450, con formación de la toxina *N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQI). En condiciones normales, la NAPQI es destoxificada por el glutatión, pero el alcoholismo crónico y la malnutrición pueden causar la depleción del glutatión y la inducción del P450, aumentando así la toxicidad.

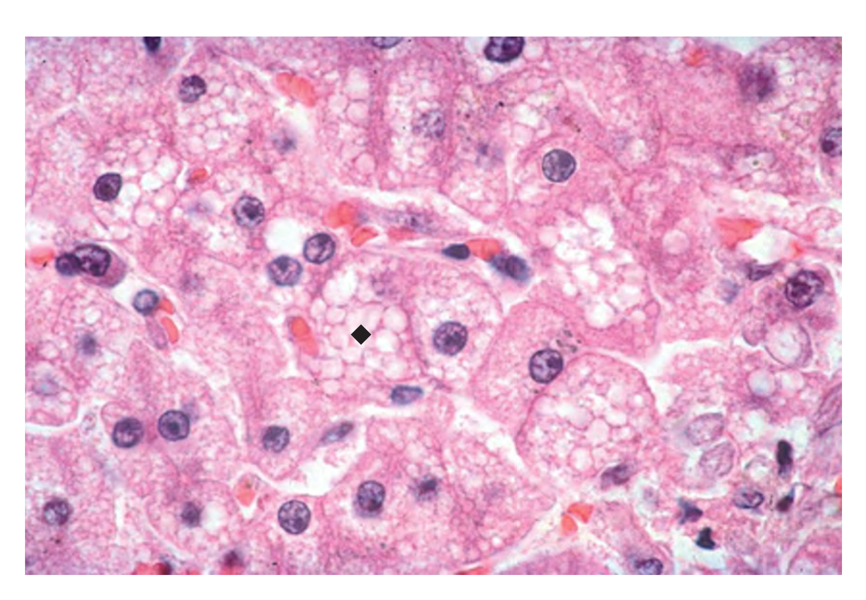


FIGURA 8-30 Síndrome de Reye, vista microscópica

Hay muchas gotitas lipídicas (◆) en estos hepatocitos (esteatosis microvesicular). El síndrome de Reye es una enfermedad rara que puede deberse a disfunción mitocondrial asociada a la ingesta de fármacos, sobre todo de aspirina administrada a niños con una enfermedad febril. Los hallazgos de laboratorio son hipoglucemia, transaminasas elevadas, hipoprotrombinemia e hiperamoniemia, entre otros. La bilirrubina sérica no suele estar elevada. Un cuadro similar puede darse en la esteatosis hepática aguda del embarazo, complicación rara que se asocia a la preeclampsia y a un defecto de la oxidación intramitocondrial de los ácidos grasos.



FIGURA 8-31 Esteatosis hepática, vista macroscópica

El hígado graso es de color marrón-amarillo pálido, debido al aumento del contenido de lípidos de los hepatocitos. La cápsula es lisa y la superficie de corte tiene una textura uniforme. Hay hepatomegalia, con un tamaño que es de 2 a 3 veces el del hígado normal. La esteatosis hepática es la consecuencia del incremento de la biosíntesis de lípidos por la generación de más NADH, la alteración de la síntesis y secreción de lipoproteínas y el aumento del catabolismo de la grasa periférica. La causa más común es el consumo excesivo de alcohol. El daño tóxico por metotrexato o corticosteroides también puede producir esteatosis. La esteatosis puede producir una disminución de la función hepatocitaria que se manifiesta por hipoalbuminemia e hipoprotrombinemia.

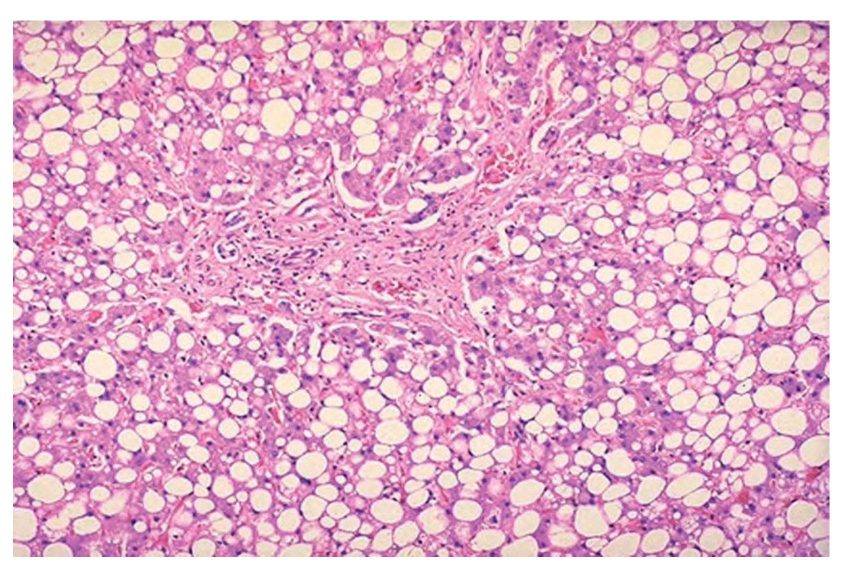


FIGURA 8-32 Esteatosis hepática, vista microscópica

Muchos hepatocitos tienen su citoplasma ocupado por gotas lipídicas claras de gran tamaño. Se trata de esteatosis macrovesicular. Este proceso es potencialmente reversible en semanas o meses si cesa el consumo de alcohol o se interrumpe el fármaco tóxico. La lesión crónica puede acompañarse de grados variables de fibrosis portal. Cierto grado de esteatosis acompaña a todos los casos de alcoholismo crónico, pero sólo aproximadamente entre el 10 y el 15% de estos pacientes desarrollan cirrosis.



FIGURA 8-33 Esteatosis hepática, tomografía computarizada

Esta TC abdominal ilustra un hígado graso con hepatomegalia y disminución de la atenuación (brillo) por aumento del contenido en lípidos (compárese el brillo del bazo normal con el del hígado graso). Una forma de esteatosis similar a la inducida por el alcohol se conoce como *esteatosis hepática no alcohólica*, que con más frecuencia acompaña a la diabetes mellitus tipo II y a la obesidad. Las lesiones más extensas pueden producir *esteatohepatitis no alcohólica*. Puede haber progresión a cirrosis. La modificación del estilo de vida, con cese del consumo de alcohol o reducción de peso, puede hacer que la esteatosis hepática experimente regresión.

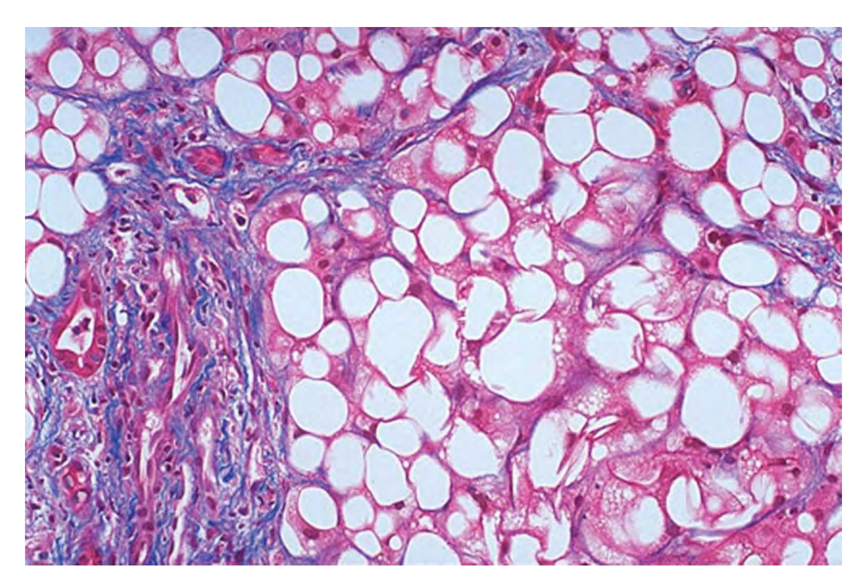


FIGURA 8-34 Esteatohepatitis alcohólica, vista microscópica

Éste es un caso de *esteatohepatitis no alcohólica* en el que la tinción del tricrómico pone de manifiesto fibrosis colágena de coloración azul en el parénquima hepático. Este paciente tenía un índice de masa corporal de 30, en el rango de obesidad, que es un factor de riesgo de la *esteatosis hepática no alcohólica*. Un índice de masa corporal de más de 25 indica sobrepeso. Obsérvese cómo prácticamente cada hepatocito está ocupado por una gota lipídica clara (esteatosis macrovesicular). Los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante muchos años, con tan sólo elevaciones leves de la ALT y AST en el suero.

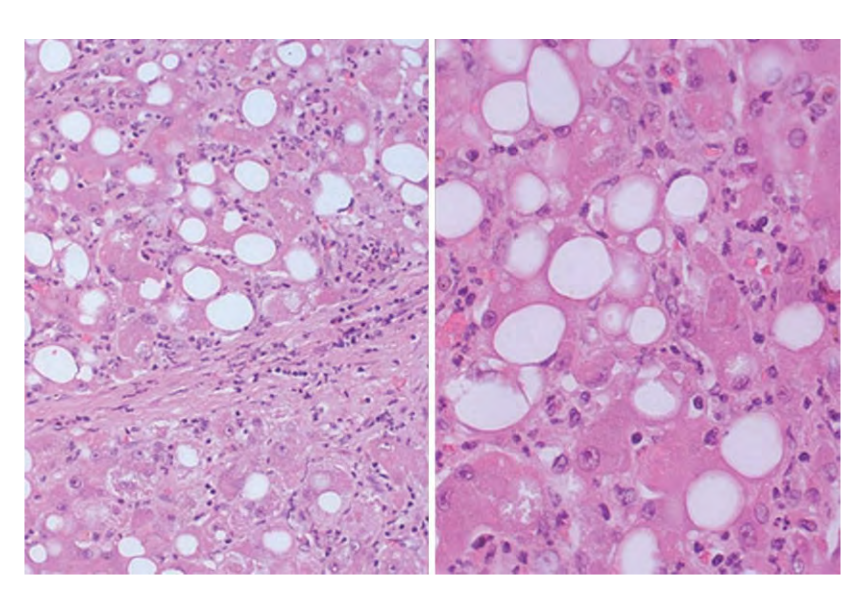


FIGURA 8-35 Hepatitis alcohólica, vista microscópica

En pacientes con historia de alcoholismo, una complicación añadida de la hepatopatía alcohólica es la hepatitis aguda alcohólica. Aquí se ve hialina de Mallory, pero también hay neutrófilos, necrosis de hepatocitos, depósito de colágeno y acumulación de grasa (esteatosis). Esta inflamación puede darse en un individuo con historia de alcoholismo que consume una gran cantidad de alcohol en un período muy corto de tiempo. En este caso, obsérvese una banda de fibrosis con infiltrados de células inflamatorias (ilustración izquierda) que se identifican como neutrófilos (ilustración derecha). La AST y la ALT séricas se encuentran muy elevadas en estos casos.

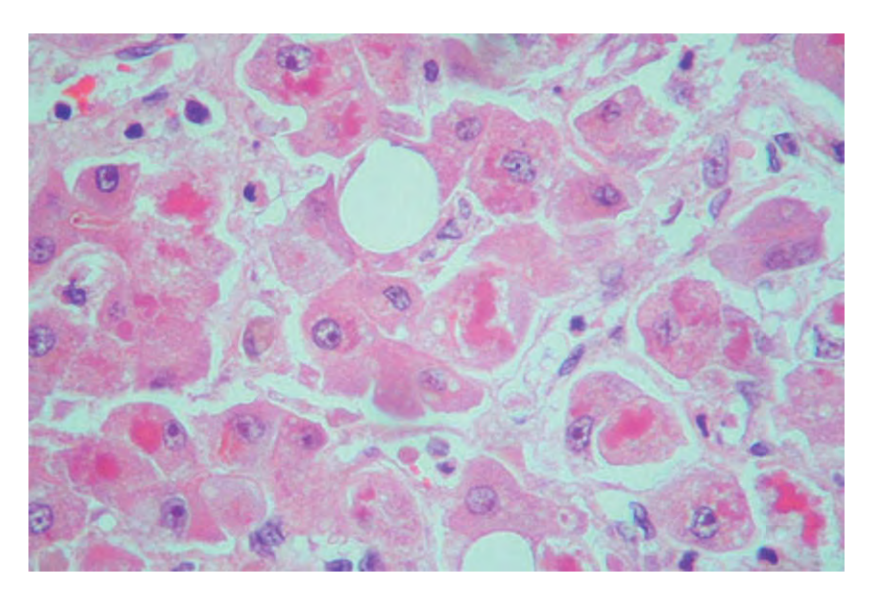


FIGURA 8-36 Hepatitis alcohólica, vista microscópica

Este caso de hepatitis aguda alcohólica tiene depósitos intracelulares prominentes de hialina alcohólica, de color rojo y forma globular (hialina de Mallory). Esta hialina es una acumulación intracelular de elementos citosqueléticos, como las citoqueratinas, que se asocia a lesiones tóxicas hepatocelulares. La hialina de Mallory se conoce también como *hialina alcohólica,* ya que se ve con más frecuencia en el contexto de lesiones hepáticas asociadas al alcoholismo crónico. También puede verse en casos de enfermedad de Wilson, cirrosis biliar primaria y colestasis crónica, y en las neoplasias hepatocelulares.



FIGURA 8-37 Hemocromatosis, vista macroscópica

Las superficies de corte del hígado, páncreas y ganglios linfáticos tienen un color marrón oscuro, que se debe al depósito extenso de hierro propio de la hemocromatosis hereditaria (HH). En la HH hay una mutación que afecta al gen de la hemocromatosis (HFE) y produce un aumento de la absorción intestinal de hierro. La prevalencia es entre 1 en 200 y 1 en 500 individuos en Estados Unidos. Aproximadamente 1 de cada 10 personas de origen noreuropeo es portador de un gen recesivo anormal *HFE*, y la mayoría de estos casos se deben a una mutación *missense* aislada C282Y, aunque algunos casos se asocian a la mutación H63D o S65C y presentan un fenotipo más leve. El depósito excesivo de hierro en los tejidos genera radicales libres que producen peroxidación de los lípidos, fibrosis y lesiones del ADN.



FIGURA 8-38 Hemocromatosis, resonancia magnética

En esta RM axial en T1 del abdomen hay una intensidad de señal muy disminuida en el hígado, debida al abundante depósito de hierro en un paciente con hemocromatosis hereditaria. Compárese la atenuación (brillo) del hígado con la del bazo, que en condiciones normales es la misma. El hierro corporal total oscila entre los 3 y los 6 g, pero en la HH puede ser de más de 20 g a la edad de 40 años en los varones o de 60 años en las mujeres, iniciándose entonces disfunciones orgánicas por depósitos excesivos de hierro. La proteína HFE normal forma un complejo con la β_2-microglobulina y la transferrina. Las mutaciones eliminan esta interacción, de manera que la proteína HFE mutante permanece atrapada en el interior de la célula, reduciendo en las células de las criptas intestinales la captación de hierro mediada por el receptor de la transferrina. Esto puede estimular al transportador de metales divalentes (DMT-1) en el ribete absortivo intestinal, provocando la absorción inapropiada de hierro.

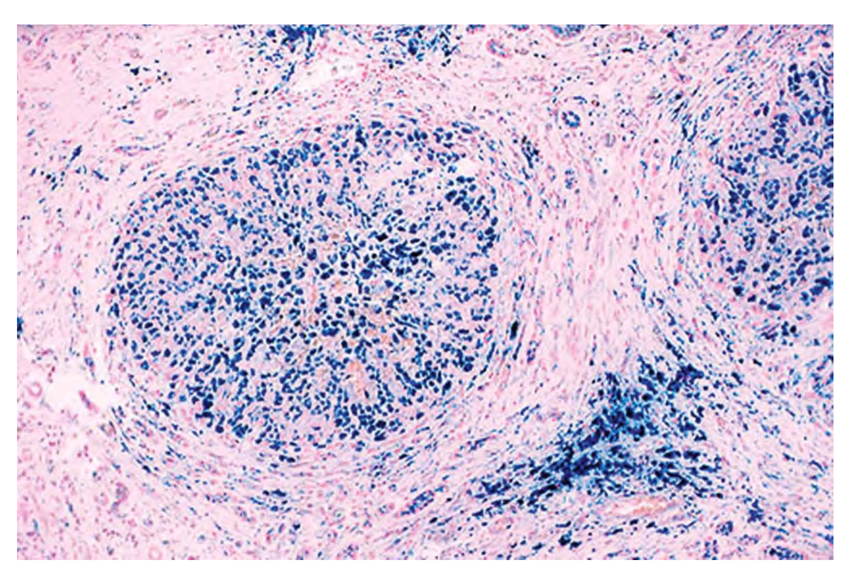


FIGURA 8-39 Hemocromatosis, vista microscópica

La tinción de hierro con azul de Prusia pone de manifiesto depósitos hepáticos extensos de hemosiderina en este caso de HH. Obsérvese que también hay cirrosis. El depósito excesivo de hierro en los pacientes con HH es tóxico para los tejidos de muchos órganos, pero los que se afectan más gravemente son el corazón (insuficiencia congestiva), el páncreas (diabetes mellitus), el hígado (cirrosis e insuficiencia hepática), las articulaciones (seudogota y poliartropatía), la piel (pigmentación oscura) y la hipófisis y las gónadas (pérdida de la libido, impotencia, amenorrea, atrofia testicular, ginecomastia). El tratamiento consiste en la flebotomía periódica para eliminar 250 mg de hierro con cada unidad de sangre. Debe hacerse el cribado de las mutaciones del gen *HFE* en los familiares de los pacientes afectados.

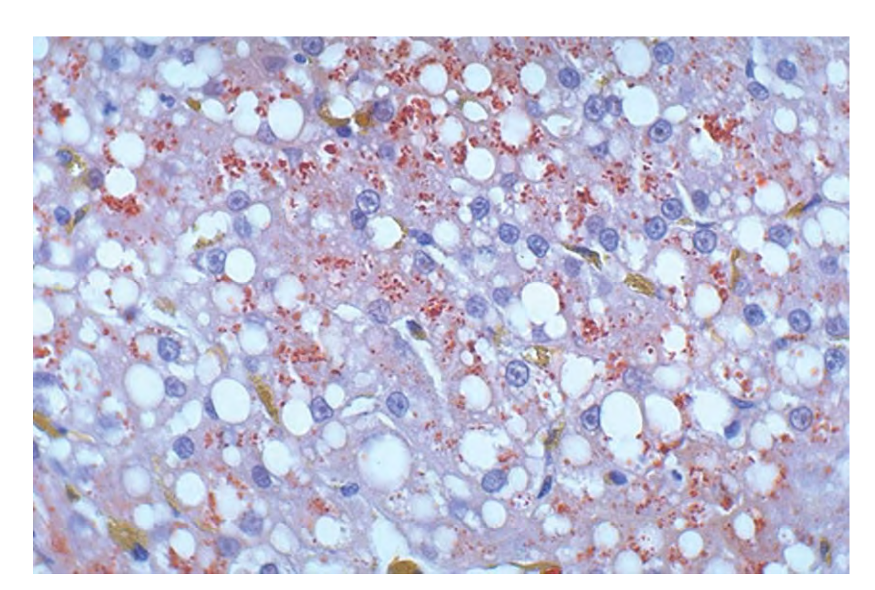


FIGURA 8-40 Enfermedad de Wilson, vista microscópica

Aquí se muestra, con una tinción de cobre, un material granular rojo-marrón que corresponde a depósitos lisosómicos de cobre debidos al raro proceso autonómico recesivo conocido como enfermedad de Wilson, consecuencia de una mutación del gen *WD,* que codifica una ATPasa transportadora de cobre. La disminución de la excreción hepática de cobre en las sales biliares produce acumulación excesiva de cobre en el cerebro, los ojos y el hígado. Hay degeneración neurológica de los ganglios basales, especialmente del putamen. El examen de la córnea con la lámpara de hendidura permitre ver los anillos de Kayser-Fleischer. La acumulación hepática de cobre produce esteatosis, colestasis, hepatitis aguda o crónica y, a la larga, cirrosis. La excreción urinaria de cobre se halla aumentada y la ceruloplasmina sérica, disminuida. Para eliminar el exceso de cobre se utiliza la terapia con agentes quelantes.

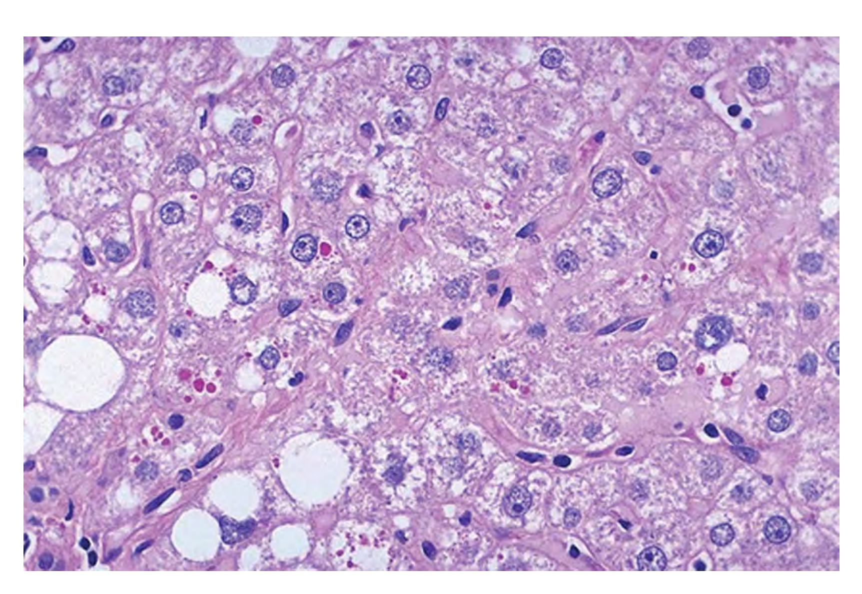


FIGURA 8-41 Deficiencia de α_1-antitripsina, vista microscópica

Los glóbulos hialinos rojos periportales que se ven aquí con la tinción del PAS son característicos de la deficiencia de α_1-antitripsina (α_1-AT). La α_1-AT sérica es baja. El alelo normal es PiM y una sola mutación del gen produce PiZ o PiS. Una de cada diez personas de origen europeo tiene un fenotipo anormal (PiMM es normal). Los homocigotos PiSS y PiZZ y el heterocigoto PiSZ tienen más probabilidad de desarrollar enfisema panlobular y/o hepatopatía crónica que los heterocigotos PiMS y PiMZ. Los góbulos son acumulaciones de α_1-AT anormalmente plegada y polimerizada que, al no poder ser excretada por los hepatocitos, induce el desarrollo de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. La deficiencia de α_1-AT a veces provoca hepatitis neonatal que puede progresar a cirrosis.

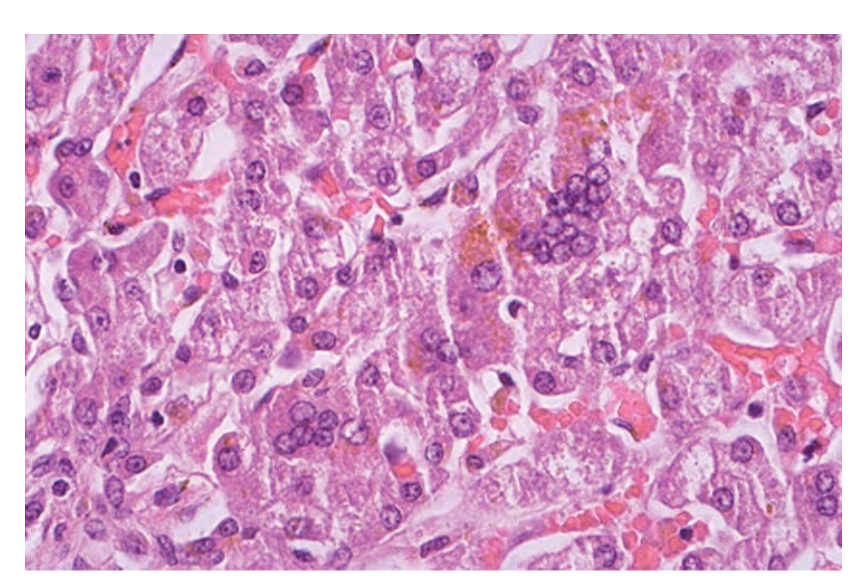


FIGURA 8-42 Colestasis neonatal con hepatitis, vista microscópica

Aquí se muestra desorden de los lobulillos, con necrosis hepatocitaria focal, presencia de células gigantes, infiltrado linfocitario, hiperplasia de células de Kupffer y colestasis. La colestasis neonatal con hepatitis puede ser idiopática, asociarse a infección vírica o trastornos congénitos del metabolismo. Muchos recién nacidos con etiología idiopática o vírica de esta enfermedad se recuperan a los pocos meses. Los diagnósticos diferenciales principales de la hepatitis neonatal son la atresia biliar y la deficiencia de α_1-AT. Todos estos procesos son raros y pueden presentarse con ictericia e insuficiencia hepática.

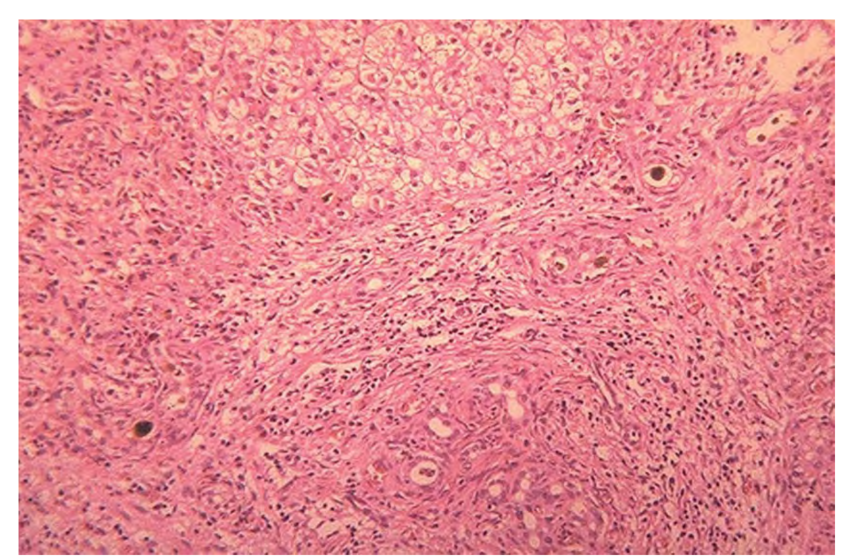


FIGURA 8-43 Atresia biliar extrahepática, vista microscópica

La cirrosis biliar secundaria por obstrucción prolongada de la vía biliar extrahepática lleva a la aparición de numerosos tapones de bilis de color verde-marrón, proliferación de los conductillos biliares (zona central inferior) y fibrosis extensa. A diferencia de la hepatitis neonatal, las células multinucleadas son aquí infrecuentes. La cirugía puede ser curativa si se encuentra un conducto biliar lo suficientemente grande como para hacer una anastomosis y proporcionar drenaje biliar. Una complicación de la obstrucción puede ser la colangitis ascendente. Sin drenaje biliar se desarrollará cirrosis biliar secundaria.

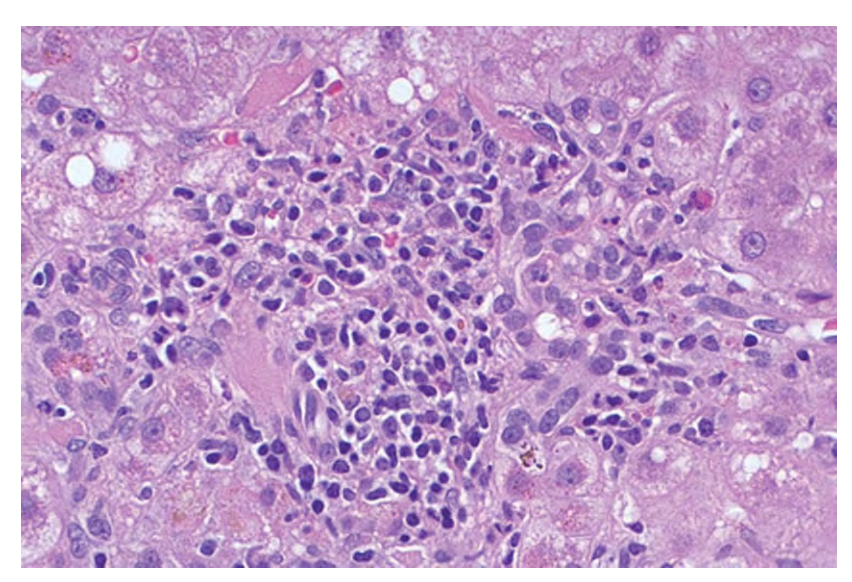
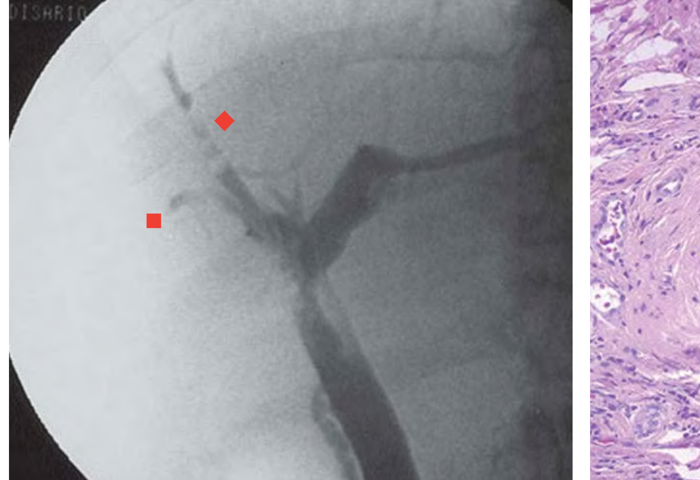
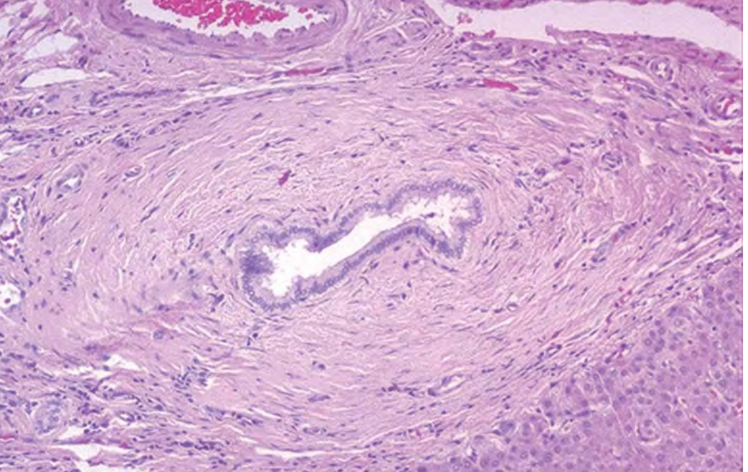


FIGURA 8-44 Cirrosis biliar primaria, vista microscópica

Esta rara enfermedad autoinmune, que se ve principalmente en mujeres de mediana edad, causa prurito intenso junto con hepatomegalia y xantomas. Se observa destrucción de los conductillos biliares de las tríadas hepáticas, con densos infiltrados mononucleares e inflamación granulomatosa ocasional. A menudo se detectan anticuerpos antimitocondriales en el suero. Hallazgos adicionales son elevaciones pronunciadas de fosfatasa alcalina, colesterol y globulinas en el suero. El proceso puede evolucionar a cirrosis micronodular. La ictericia es un hallazgo tardío que sugiere insuficiencia hepática incipiente. Los pacientes a veces presentan otros fenómenos autoinmunes.





FIGURAS 8-45 y 8-46 Colangitis esclerosante primaria, radiografía y vista microscópica

En este colangiograma se observa un patrón arrosariado, con estenosis segmentarias irregulares (◆) y poda (■) de los conductillos biliares. Como consecuencia se produce obliteración fibrosa de los conductos biliares extrahepáticos e intrahepáticos. En el examen microscópico se aprecia un conducto biliar rodeado de un depósito denso de tejido colágeno, con atrofia epitelial y estenosis de la luz. Los pacientes pueden presentar elevaciones pronunciadas de la fosfatasa alcalina, ictericia y prurito. Los casos idiopáticos afectan más a menudo a hombres con edades comprendidas entre los 20 y los 50 años. Aproximadamente el 70% de los casos se asocian a enfermedad inflamatoria intestinal idiopática, en particular a colitis ulcerosa.

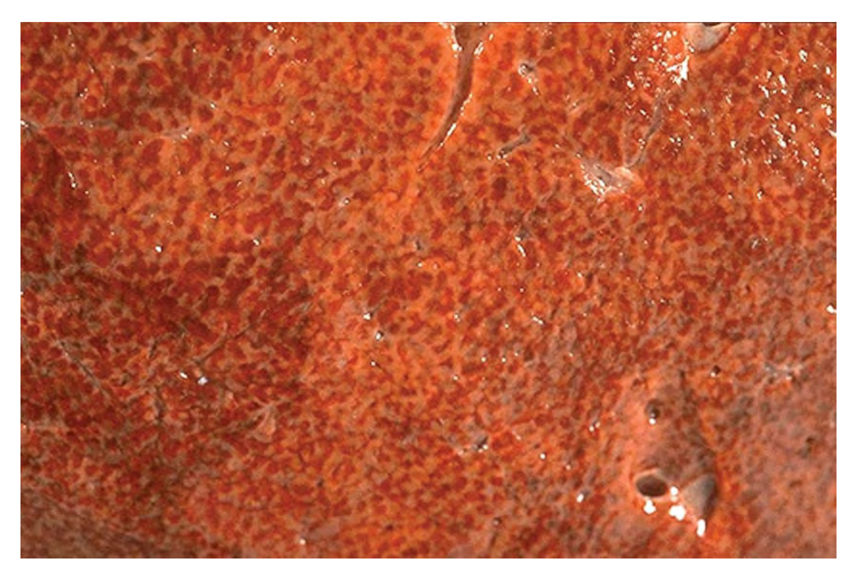


FIGURA 8-47 Congestión centrolobulillar, vista macroscópica

Se trata de un hígado «en nuez moscada» con congestión pasiva crónica. Obsérvense las regiones congestionadas, de color rojo oscuro, que corresponden a la acumulación de hematíes en las regiones centrolobulillares. El patrón en nuez moscada se produce por la congestión de las venas centrales, en general por insuficiencia cardíaca derecha. Si la congestión pasiva es pronunciada y la insuficiencia cardíaca provoca isquemia, puede haber necrosis centrolobulillar por disminución de la oxigenación de la zona 3 del lobulillo hepático, con elevación de la AST y la ALT. Raramente, la congestión pasiva crónica produce fibrosis que conecta las venas centrales («cirrosis cardíaca»). La congestión hepática extensa puede acompañar a la coagulación intravascular diseminada y las hemoglobinopatías como la enfermedad de células falciformes.

FIGURA 8-48 Infarto hepático, resonancia magnética

En esta RM axial del abdomen en T1 se observa un área brillante (◆) de infarto hepático causado por trombosis de la vena porta. Los infartos son poco frecuentes, ya que el hígado tiene dos aportes sanguíneos: el sistema de la vena porta y el sistema de la arteria hepática. Los infartos hepáticos suelen tener unos bordes geográficos irregulares con hiperemia circundante. Aproximadamente la mitad de los infartos hepáticos se asocian a una arteritis de la arteria hepática y sus ramas, como la poliarteritis nodosa clásica, y la otra mitad tiene causas muy variadas.

FIGURA 8-49 Síndrome de Budd-Chiari, angiograma

La inyección de material de contraste en la vena porta pone de manifiesto la falta de flujo (◆), por trombosis, en una derivación portosistémica transyugular intrahepática que conecta la vena porta con el sistema venoso hepático. Este paciente tenía trombosis recurrente de la vena cava inferior y el sistema venoso hepático, provocando hepatomegalia, reducción de la función hepática y complicaciones de hipertensión portal. Las causas del síndrome de Budd-Chiari, que es raro, son policitemia, embarazo, coagulopatías y hemoglobinuria paroxística nocturna. También es una complicación del carcinoma hepatocelular, que puede invadir los vasos intrahepáticos.

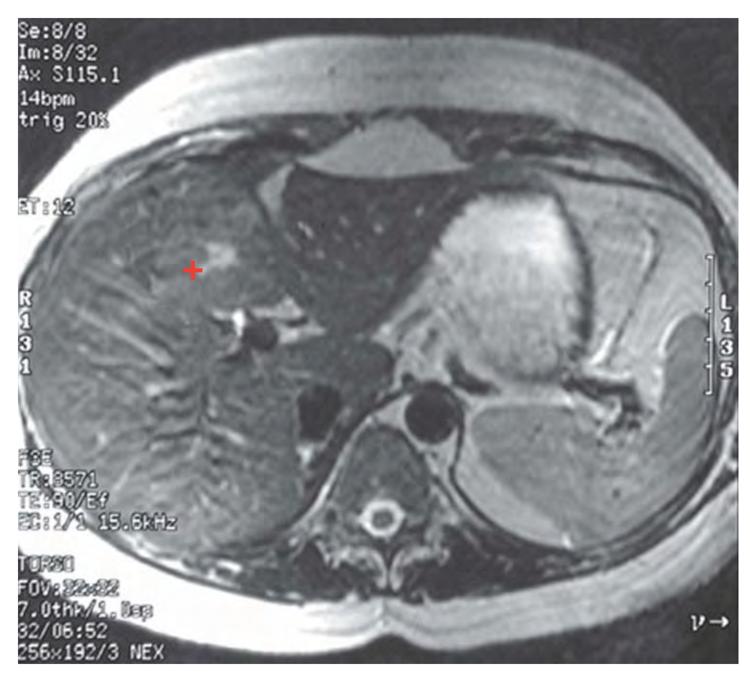


FIGURA 8-50 Hiperplasia nodular focal, resonancia magnética

En esta RM axial del abdomen en T1 se observa un área de señal anormal (+) en la cara media del lóbulo hepático derecho, con una cicatriz central de aspecto brillante. Se trata de una hiperplasia nodular focal, que es un raro proceso hamartomatoso de crecimiento lento. Se da con más frecuencia en las mujeres que en los hombres.
Por el contrario, la hiperplasia nodular, o hiperplasia regenerativa nodular, es un proceso difuso que se distingue de la cirrosis por la ausencia de fibrosis entre los espacios porta. Puede darse hasta en el 5% de los pacientes de edad avanzada. Se asocia a enfermedades mieloproliferativas (principalmente policitemia vera), artritis reumatoide, poliarteritis nodosa clásica, cirrosis biliar primaria, infección por el VHC y alotrasplantes de hígado, riñón y médula ósea. También se asocia a la terapia con tioguanina. Se piensa que la patogenia se relaciona con isquemia por alteración del flujo sanguíneo, con proliferación hepatocitaria reactiva. Aunque las enfermedades mieloproliferativas se asocian a esplenomegalia, no causan hipertensión portal.

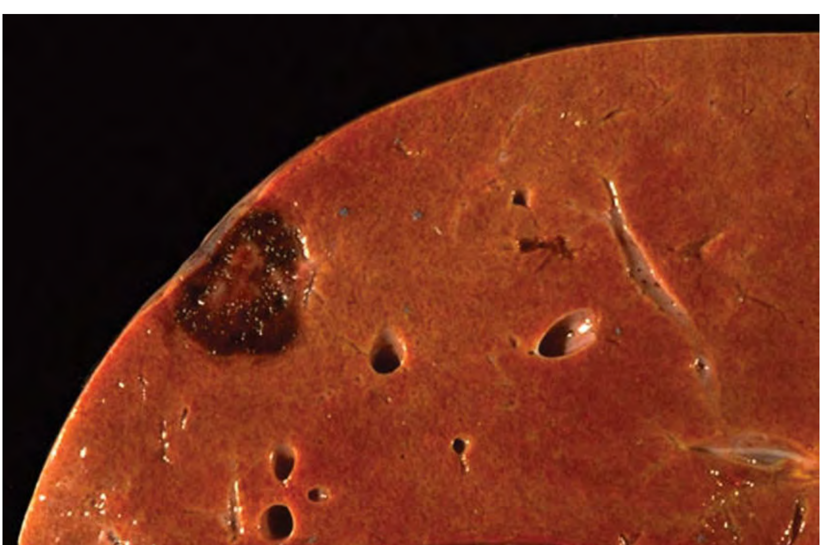


FIGURA 8-51 Hemangioma, vista macroscópica

Este hemangioma, de color rojo oscuro y bien delimitado, está situado inmediatamente por debajo de la cápsula de Glisson y se encuentra rodeado por parénquima hepático normal, de color marrón uniforme. Aproximadamente 1 de cada 50 individuos presenta esta neoplasia, que de forma característica es tan sólo un hallazgo incidental en la TC abdominal o la autopsia, ya que la mayoría mide 2 cm o menos, a no ser que se tenga la mala fortuna de puncionarlo con una aguja de biopsia percutánea. A veces son múltiples. Los hemangiomas pueden ser subcapsulares, como en este caso, o periportales. En el examen microscópico, la mayoría pone de manifiesto un patrón cavernoso de espacios vasculares.

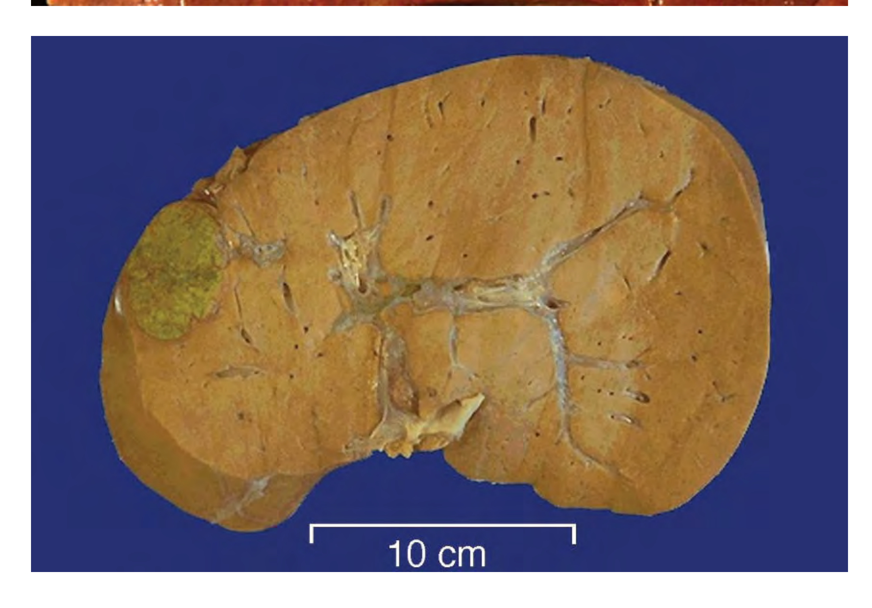


FIGURA 8-52 Adenoma hepático, vista macroscópica

El *adenoma hepático* es una neoplasia circunscrita benigna que se origina por una proliferación de células semejantes a los hepatocitos. Se asocia al uso de anticonceptivos orales en las mujeres y de esteroides anabólicos en los hombres. Un adenoma subcapsular como el que se muestra aquí puede romperse y provocar un hemoperitoneo. Las células de esta neoplasia pueden producir bilis, dando lugar, tras la fijación en formol, al aspecto amarillo que se ve en este caso. Desde el punto de vista microscópico, estas neoplasias se componen de células que recuerdan a los hepatocitos normales, pero sin patrón lobulillar, de modo que no se reconocen las tríadas y las venas centrales normales. Los adenomas deben distinguirse de las neoplasias malignas metastásicas o primarias.

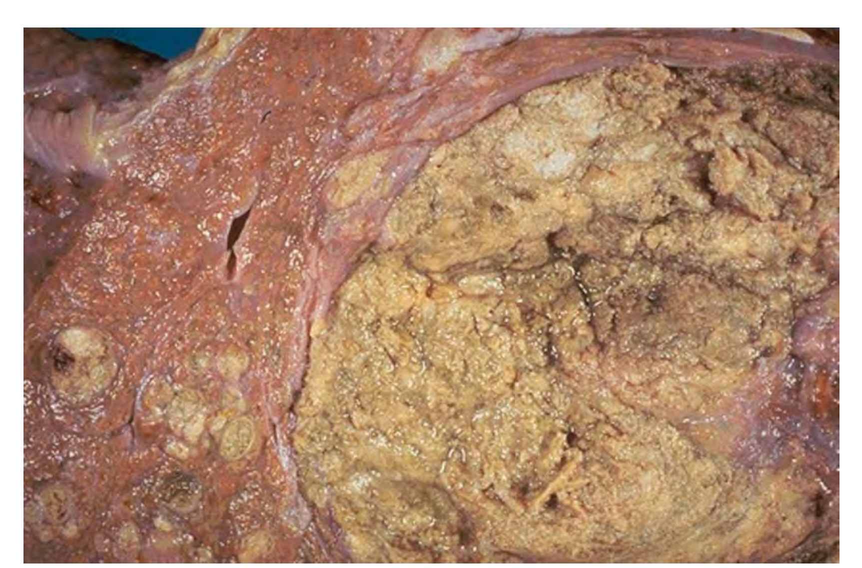


FIGURA 8-53 Carcinoma hepatocelular, vista macroscópica

Los cánceres hepáticos primarios suelen desarrollarse en el contexto de la hepatitis crónica y la cirrosis, por aumento de la actividad proliferativa hepatocelular. A nivel mundial, las hepatitis víricas B y C son las causas más comunes, pero en Estados Unidos el alcoholismo crónico es una causa frecuente. Otras causas son la exposición a aflatoxina, la hemocromatosis, la deficiciencia de α_1-AT y la tirosinemia. Este voluminoso tumor tiene un tono verdoso que se debe a la presencia de bilis. Además de la masa principal, hay nódulos satélites más pequeños, que son la consecuencia de la diseminación intrahepática del tumor o de su origen multicéntrico. Puede haber elevación de la α-fetoproteína (AFP) en el suero. Estas masas pueden provocar la obstrucción focal de la vía biliar, con aumento de la fosfatasa alcalina en el suero.

FIGURA 8-54 Carcinoma hepatocelular, tomografía computarizada

Esta gran masa irregular (*) del lóbulo hepático derecho es un carcinoma hepatocelular (CHC), que surge con más frecuencia en el hígado afectado por hepatitis crónica o cirrosis. Estos cánceres pueden presentarse como una gran masa, a veces con pequeños nódulos satélites, o como masas multifocales. Los CHC tienen una gran tendencia a sufrir necrosis y hemorragia. De hecho, la hemorragia de un CHC en contacto con la cápsula hepática puede causar hemoperitoneo. Las masas intrahepáticas no suelen obstruir completamente la vía biliar, de modo que es infrecuente la hiperbilirrubinemia. La incidencia más alta de CHC se da en áreas del mundo en que es frecuente la infección crónica por el virus de la hepatitis B. Las manifestaciones clínicas son malestar general, fatigabilidad, pérdida de peso, dolor abdominal y aumento del tamaño del abdomen.

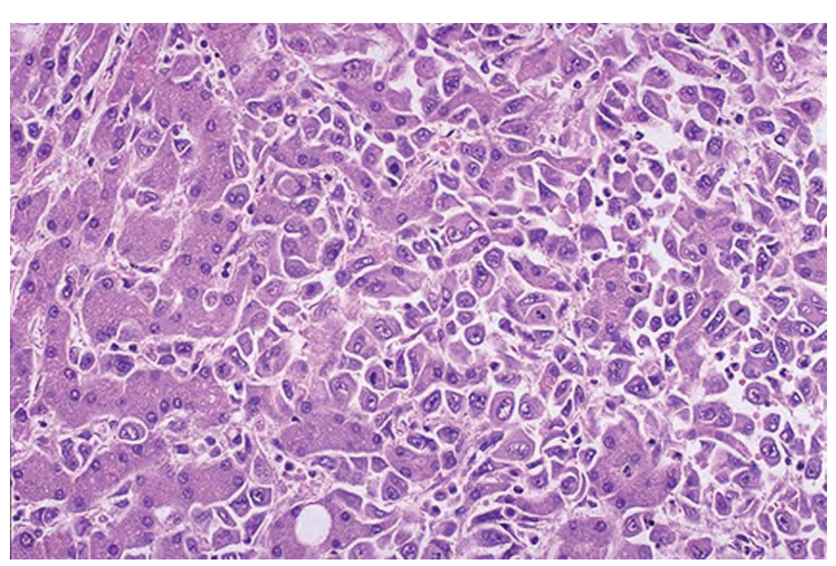


FIGURA 8-55 Carcinoma hepatocelular, vista microscópica

Las células malignas de este CHC, que aquí se ven principalmente a la derecha, están bien diferenciadas y se mezclan con los hepatocitos normales, de mayor tamaño, que se ven sobre todo a la izquierda. El CHC puede formar cordones, que son más anchos que los del hígado normal, y en él no se discierne la arquitectura lobulillar normal, estando ausentes las tríadas y las venas centrales. Hay estructuras vasculares irregulares. Las neoplasias de mayor tamaño pueden tener áreas de necrosis. Es frecuente la invasión de los canales vasculares, en particular de las ramas de la vena porta. La mayoría de los pacientes con esta neoplasia sobreviven menos de un año, ya que raramente se descubre en un estadio precoz.



FIGURA 8-56 Colangiocarcinoma, vista macroscópica

Esta masa blanca, con varios nódulos satélites y sin tinción por la bilis, es un colangiocarcinoma, que es menos común que el carcinoma hepatocelular, aunque los factores de riesgo identificables pueden ser similares. Las infecciones por los virus de la hepatitis B y C se asocian más estrechamente al carcinoma hepatocelular. Se ha implicado al alcoholismo crónico como factor de riesgo en ambos tipos de carcinoma. El factor de riesgo más común del colangiocarcinoma en Estados Unidos es la colangitis esclerosante primaria, aunque el colangiocarcinoma es más común en partes del mundo donde es corriente la infección por trematodos como *Clonorchis sinensis*. La mayoría de los colangiocarcinomas se diagnostican en un estadio avanzado y tienen un mal pronóstico.

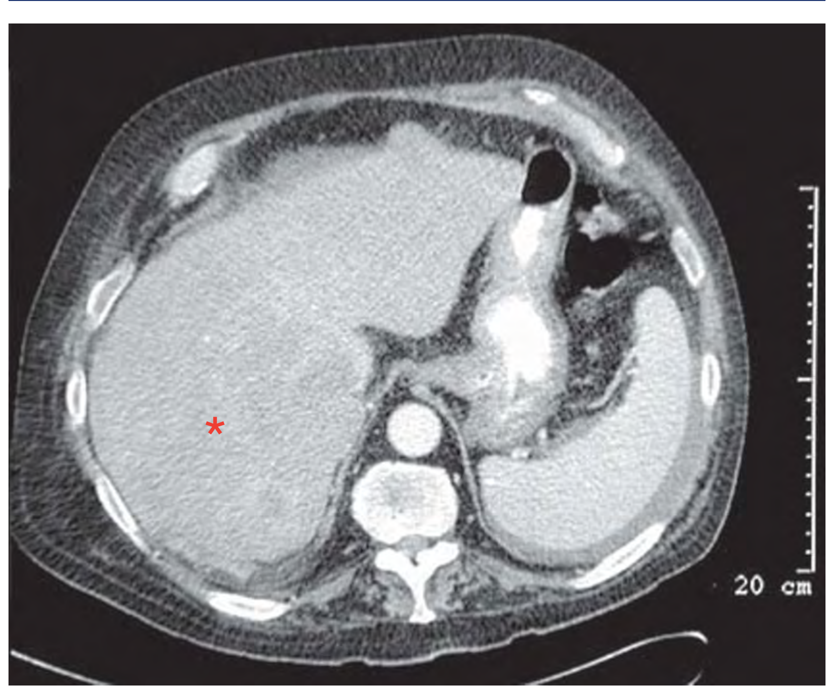


FIGURA 8-57 Colangiocarcinoma, tomografía computarizada

En esta TC del abdomen se ve, en la cara superior del lóbulo hepático derecho, una masa sutil y mal definida (*), con densidad heterogénea y márgenes irregulares. Se trata de un colangiocarcinoma, que es un cáncer hepático primario menos frecuente que el CHC, pero relacionado con los mismos factores de riesgo. De hecho, pueden darse cánceres hepáticos primarios con elementos de CHC y colangiocarcinoma. Desde el punto de vista clínico, el modo de presentación y la evolución de los colangiocarcinomas y los CHC son similares. Obsérvese la presencia de una pequeña cantidad de líquido ascítico en esta TC.

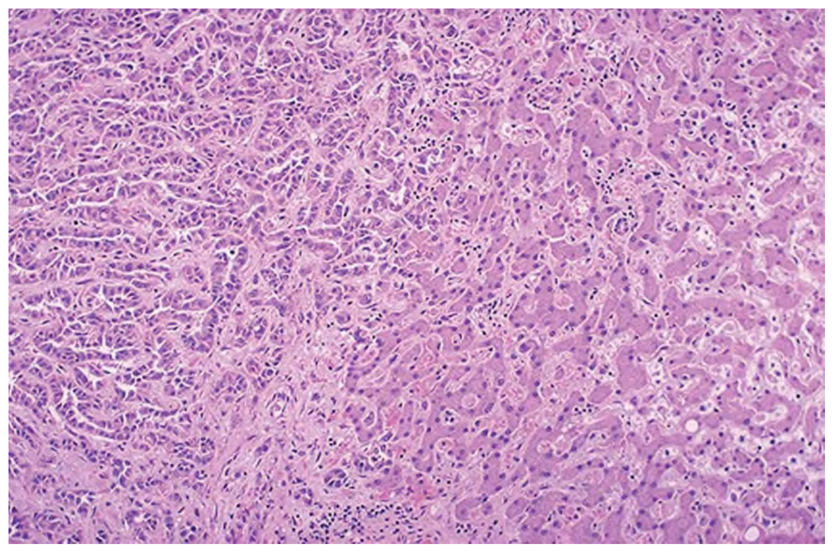


FIGURA 8-58 Colangiocarcinoma, vista microscópica

El carcinoma que se ve a la izquierda tiene un patrón glandular compatible con un colangiocarcinoma, aunque los CHC a veces tienen áreas similares. Un cáncer hepático primario puede tener diferenciación hepatocelular y colangiolar. Los colangiocarcinomas no producen bilis, pero sí mucina, y pueden ser casi imposibles de distinguir de los adenocarcinomas metastásicos. En el colangiocarcinoma el estudio inmunohistoquímico es positivo para CK-7 y negativo para CK-20 y AFP. Las metástasis suelen ser positivas para CK-20. Los CHC a menudo son positivos para AFP.

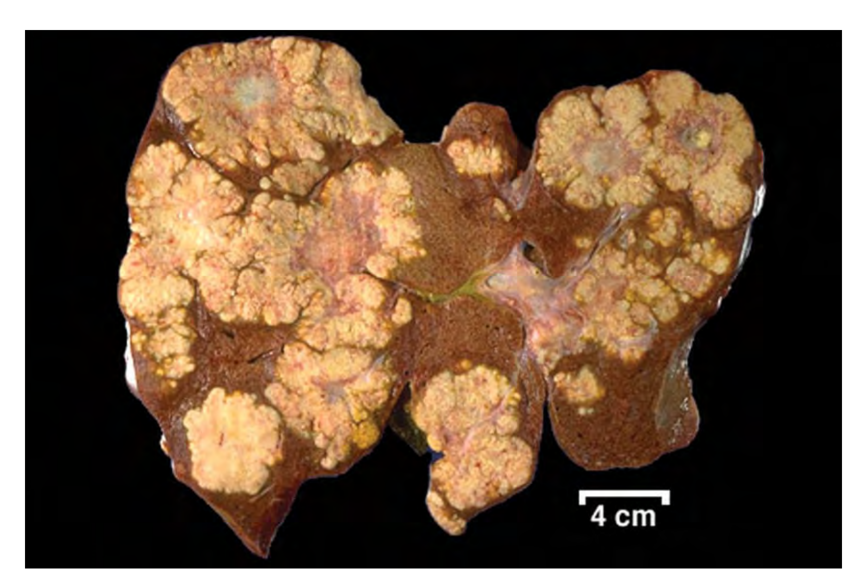
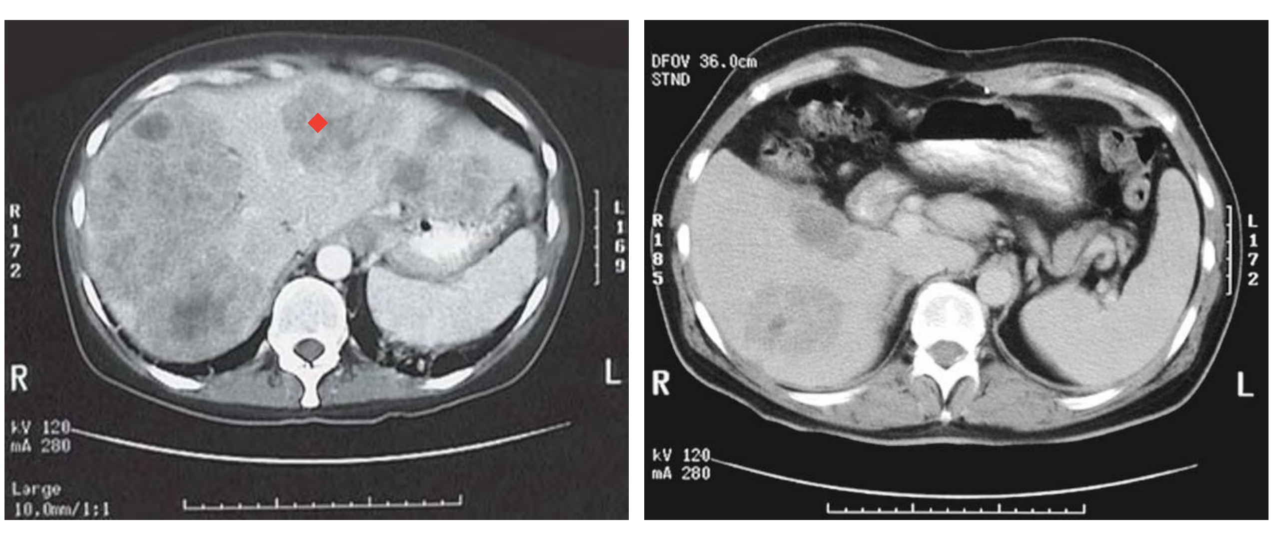


FIGURA 8-59 Metástasis hepáticas, vista macroscópica

Obsérvense las múltiples masas de tamaño variable. Algunas de las mayores ponen de manifiesto necrosis central, dando lugar a un aspecto umbilicado cuando están situadas bajo la cápsula hepática. Estas masas son metástasis hepáticas. La obstrucción que provocan suele elevar la fosfatasa alcalina sérica, pero no todos los conductos biliares se hallan obstruidos, de modo que no suele haber hiperbilirrubinemia. Asimismo, las transaminasas no se encuentran muy elevadas en general. De todas las neoplasias que afectan al hígado, las metástasis son las más frecuentes, ya que el hígado es una buena localización para que las células neoplásicas circulantes se asienten y proliferen. Las metástasis son en general múltiples y se distribuyen por todo el hígado.



FIGURAS 8-60 y 8-61 Metástasis hepáticas, tomografía computarizada

En esta TC abdominal sin contraste intravenoso se aprecian múltiples masas (◆) con áreas focales de necrosis, dando lugar a un hígado muy aumentado de tamaño (ilustración izquierda) que ocupa toda la mitad derecha y casi toda la mitad izquierda del abdomen superior. Se trata de metástasis de un adenocarcinoma primario de colon. En la zona inferior izquierda de ambas ilustraciones se ve el bazo, que es de tamaño normal.

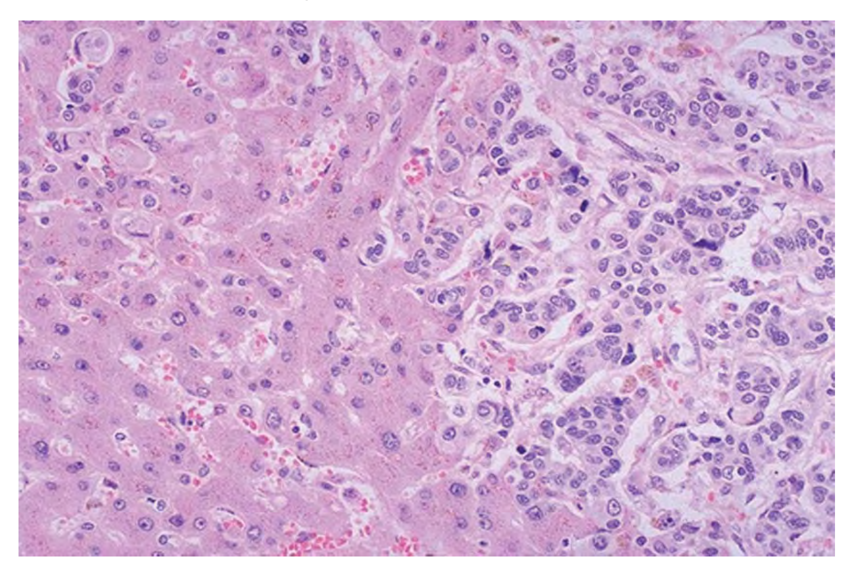


FIGURA 8-62 Metástasis hepáticas, vista microscópica

A la derecha se observan metástasis de un carcinoma ductal infiltrante de la mama, con un parénquima hepático normal a la izquierda. A medida que las metástasis aumentan de tamaño, el aporte sanguíneo a éstas se torna insuficiente y se produce necrosis central.

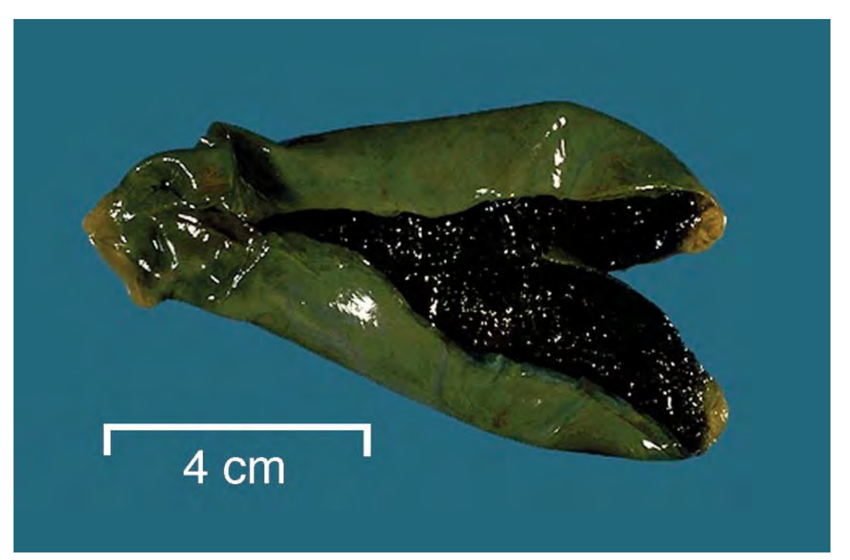


FIGURA 8-63 Vesícula biliar normal, vista macroscópica

La vesícula biliar normal tiene una mucosa con un aspecto aterciopelado verde oscuro y una pared delgada. Una variación menor la constituye la pequeña proyección bulbosa de color amarillento visible a la derecha, que se conoce como *gorro frigio* y está causada por un plegamiento del fundus. La vesícula biliar es un órgano de almacenamiento de la bilis segregada por el hígado. La muscularis de la vesícula biliar se contrae bajo la influencia de la colecistocinina segregada por las células endocrinas del intestino delgado al pasar la comida (en particular, la de contenido graso) desde el estómago hacia el duodeno. Así pues, las vesículas biliares modernas trabajan mucho más que las antiguas, debido al aumento de la grasa de la dieta a partir de fuentes como la «comida rápida» y el helado.

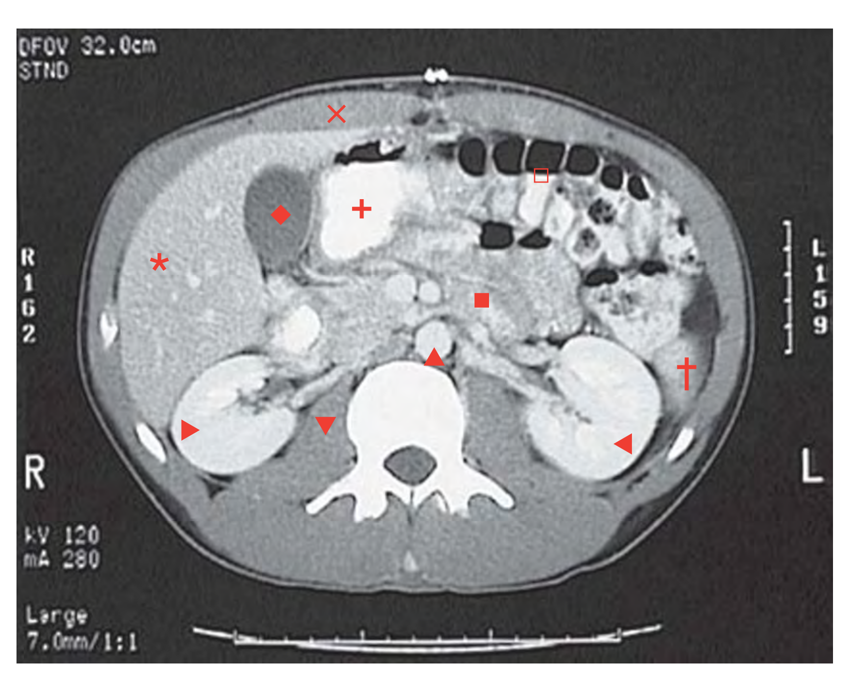


FIGURA 8-64 Vesícula biliar normal, tomografía computarizada

En esta TC abdominal con contraste a nivel de L2-L3 se observan estructuras normales como: hígado (*), vesícula biliar (◆), antro gástrico (+), yeyuno (■), colon (+), riñón derecho (▶), riñón izquierdo (◀), bazo (†), aorta (▲), músculo psoas (▼) y músculo recto mayor del abdomen (×). La vesícula biliar normalmente almacena aproximadamente 50 ml de bilis concentrada. La localización de la vesícula biliar en la superficie inferior del lóbulo hepático derecho varía entre el 5 y el 10% de la población, pero son raras las anomalías congénitas de la vesícula biliar como la agenesia. La hipoplasia de la totalidad o parte de la vía biliar puede producir atresia biliar.

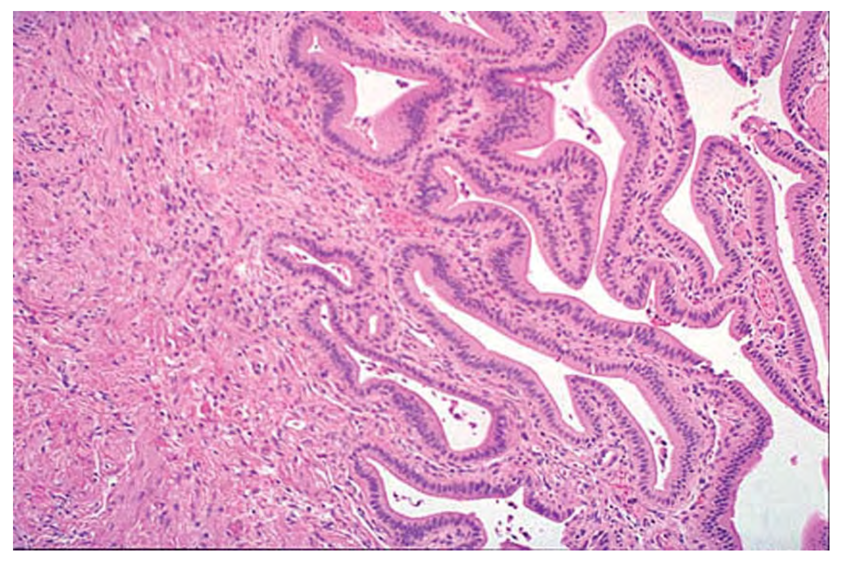


FIGURA 8-65 Vesícula biliar normal, vista microscópica

La mucosa cilíndrica se dispone en pliegues sobre la lámina propia, lo que permite su expansión a medida que la bilis llena la vesícula biliar. Bajo la lámina propia se sitúa la muscularis, sin que se vean en la imagen la capa de tejido conectivo y la serosa que rodean a la vesícula biliar. La mucosa de la vesícula biliar extrae sodio de la bilis, que es seguido de forma pasiva por cloruro y agua, con la consiguiente concentración de la bilis. De esta manera, la bilis excretada por el hígado y almacenada en la vesícula biliar se hace más concentrada. La bilis contiene sales biliares (como las correspondientes a los ácidos cólico y quenodesoxicólico), lecitina, bilirrubinato de calcio y colesterol. El desequilibrio de las concentraciones relativas de estos componentes de la bilis predispone a su precipitación y a la formación de cálculos.

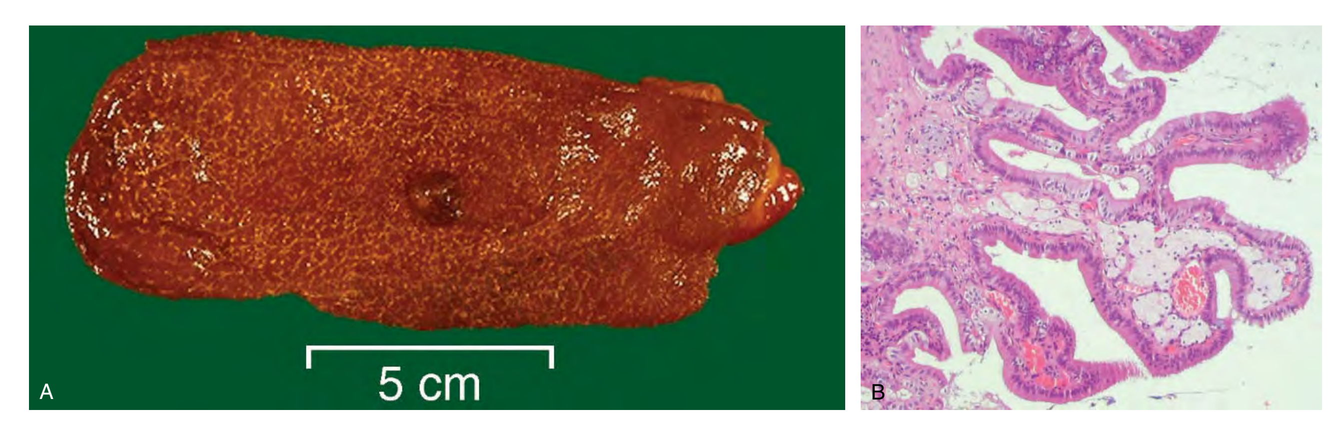
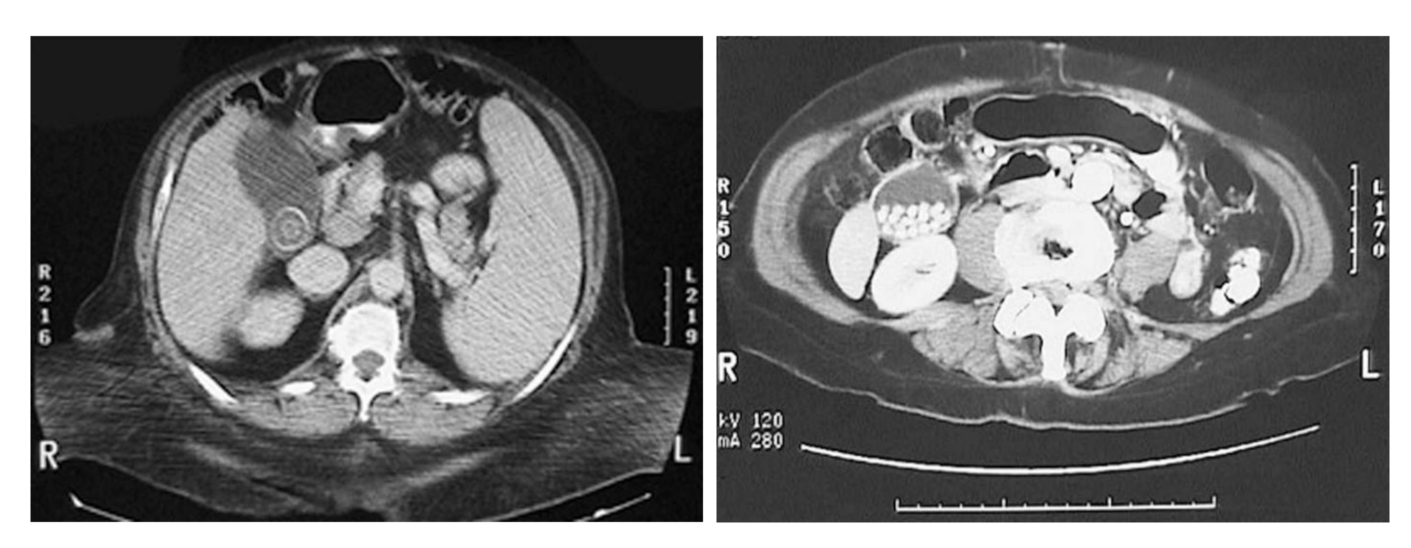


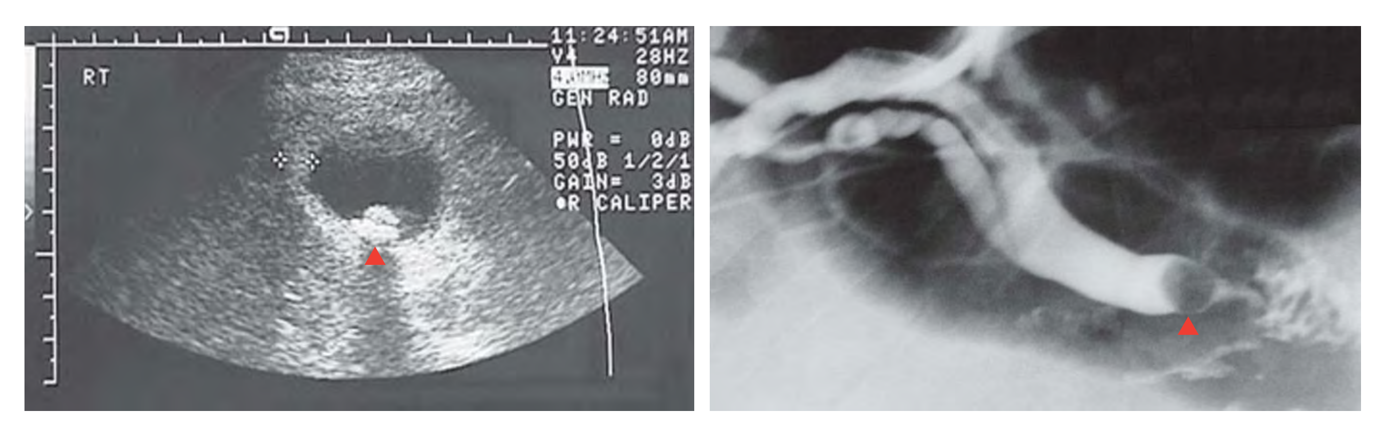
FIGURA 8-66 *A* y *B* Colesterolosis, vistas macroscópica y microscópica

Tal como se muestra en la ilustración derecha *(B)*, la mucosa contiene numerosos macrófagos espumosos en la lámina propia, hecho que a nivel macroscópico produce el patrón en fresa que se muestra en la ilustración izquierda *(A)*, junto con un cálculo solitario.



FIGURAS 8-67 y 8-68 Colelitiasis, tomografías computarizadas

En la ilustración izquierda hay un cálculo solitario en una vesícula biliar dilatada. Los cálculos biliares pueden contener porciones variables de colesterol, calcio y bilirrubina. A menudo se forman por aposición de capas, dando lugar al aspecto laminado que se ve aquí. En la ilustración derecha hay múltiples cálculos de pequeño tamaño en la vesícula biliar. Un cálculo pequeño, o un fragmento de un cálculo roto, puede introducirse en el cuello de la vesícula e impactarse, o bien puede avanzar por el conducto cístico e impactarse en la ampolla de Vater.



FIGURAS 8-69 y 8-70 Colelitiasis, ecografía, y coledocolitiasis, radiografía

Obsérvense los cálculos (▲) presentes en la luz de la vesícula biliar en esta ecografía abdominal (ilustración izquierda). Los cursores señalan la pared engrosada de la vesícula biliar, lo que es compatible con colecistitis crónica. El colangiograma (ilustración derecha) pone de manifiesto el contorno de un cálculo biliar (▲) que ocluye y dilata el colédoco distal cerca de la ampolla de Vater.

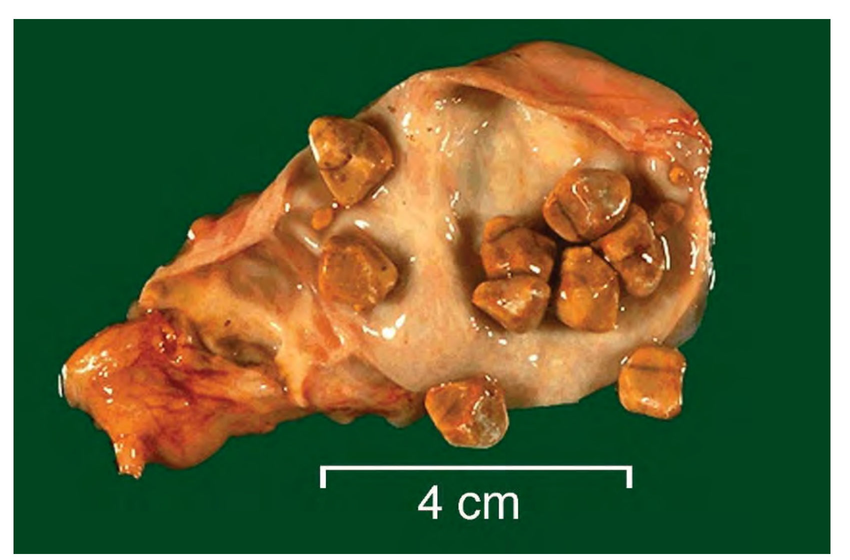


FIGURA 8-71 Colelitiasis, vista macroscópica

Aquí se muestran cálculos biliares pardo-amarillos, con múltiples caras, en una vesícula biliar con signos de colecistitis crónica. La mucosa es de color pardo y la pared y la superficie son pálidas, lo que sugiere colagenización por cicatrización asociada a inflamación crónica. Los brotes repetidos de colecistitis aguda pueden llevar a la colecistitis crónica. Aproximadamente del 10 al 20% de los adultos tienen cálculos biliares, siendo la mayoría asintomáticos. La mayor parte de los cálculos biliares tienen una preponderancia de colesterol, lo que les proporciona un aspecto macroscópico amarillo. Sin embargo, a menudo contienen algo de bilirrubinato de calcio, y entonces se aplica el término de *cálculos mixtos*. Los cálculos compuestos principalmente de bilirrubinato de calcio son verde oscuros o negros y se conocen como *cálculos pigmentados*.



FIGURA 8-72 Coledocolitiasis, vista macroscópica

El colédoco, que a la izquierda se ve desembocando en el duodeno, se encuentra abierto y pone de manifiesto varios cálculos de pequeño tamaño (▲) en la luz. Obsérvese, a la derecha, que la vesícula biliar está dilatada debido a la obstrucción del cuello por cálculos. Los cálculos de la vesícula biliar, si son lo suficientemente pequeños, pueden avanzar por el cuello de la vesícula biliar (o quedar impactados en éste) y acceder al colédoco, proceso que se conoce como *coledocolitiasis*. La obstrucción de la vía biliar puede producir dolor cólico en el hipocondrio derecho. En aproximadamente dos tercios de la población, el colédoco se une al conducto pancreático principal antes de desembocar en la ampolla de Vater, lo que permite que los cálculos obstruyan el conducto pancreático, dando lugar a pancreatitis.

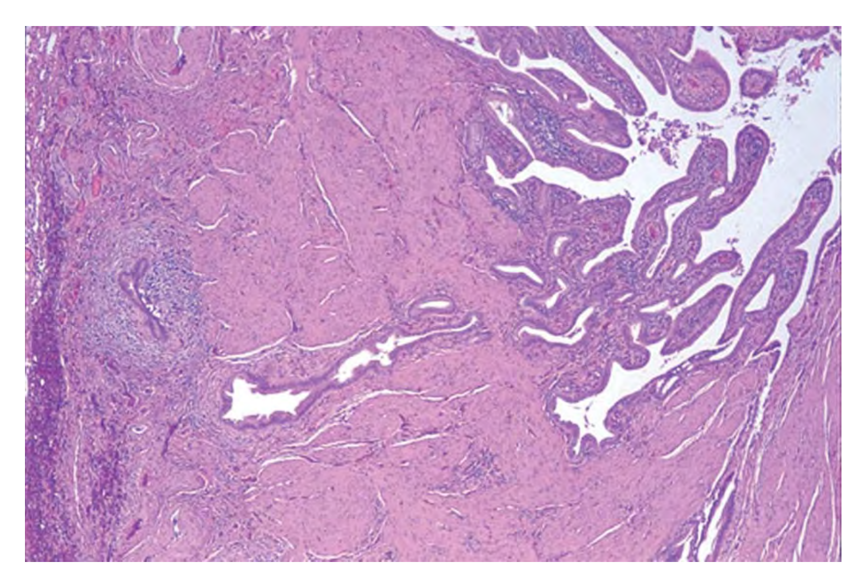


FIGURA 8-73 Colecistitis crónica, vista microscópica

La colecistitis crónica casi siempre se asocia a cálculos biliares, aunque la mera precipitación de la bilis puede ser suficiente para producir inflamación. El término *colecistitis alitiásica* se aplica cuando hay inflamación sin colelitiasis. Puede que no haya una historia de brotes de colecistitis aguda. Aquí se observa una gruesa pared vesicular bajo una mucosa con infiltrados inflamatorios crónicos y evaginaciones conocidas como *senos de Rokitansky-Aschoff*. Por el contrario, la colecistitis aguda se caracteriza por infiltrados de neutrófilos. Ni la colecistitis aguda ni la crónica suele asociarse a infecciones bacterianas.



FIGURA 8-74 Adenocarcinoma, vista macroscópica

Se ha abierto la vesícula biliar y, a la izquierda de los cálculos con aspecto de porcelana y un diámetro promedio de 1 cm, hay una masa en forma de hongo que se extiende por la luz de la vesícula biliar y penetra la pared de ésta. Se trata de un adenocarcinoma primario de la vesícula biliar. Los cálculos biliares acompañan a estos carcinomas entre el 60 y el 90% de los casos. Los adenocarcinomas de la vía biliar no son frecuentes y suelen afectar a los ancianos. Los tumores de mayor tamaño, o los que surgen en los conductos biliares extrahepáticos, pueden provocar obstrucción de la vía biliar, con hallazgos de laboratorio como hiperbilirrubinemia directa y elevación de la fosfatasa alcalina en el suero.

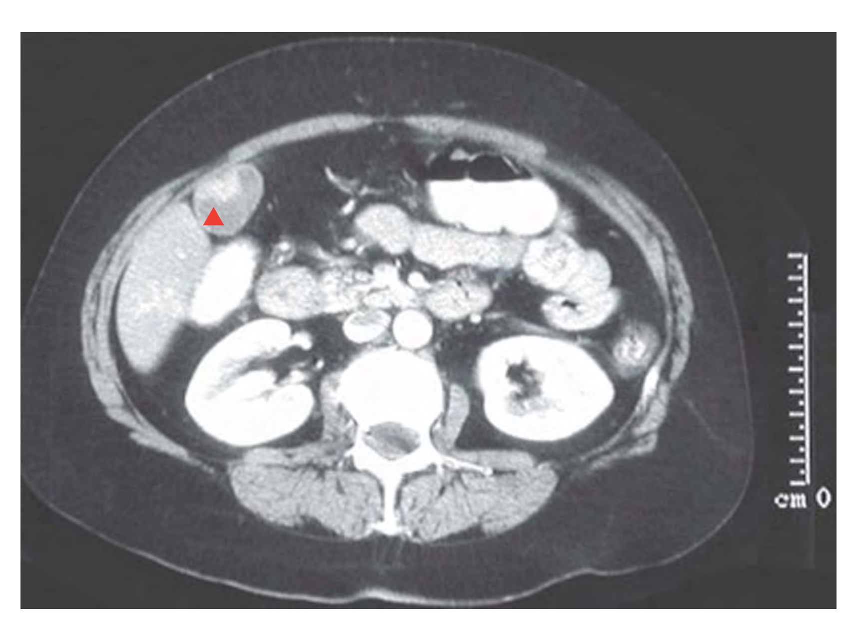


FIGURA 8-75 Adenocarcinoma, tomografía computarizada

En esta TC del abdomen se observa, en la porción inferior de la vesícula biliar, una masa brillante irregular (▲), con el extremo inferior del lóbulo hepático derecho adyacente a la misma. Esta masa resultó ser un adenocarcinoma de la vesícula biliar. A menudo no hay signos o síntomas inciales; por tanto, la mayoría de los adenocarcinomas de la vesícula biliar ya no son resecables cuando se diagnostican y tienen mal pronóstico. Puede haber signos y síntomas similares a los de la colelitiasis con colecistitis.

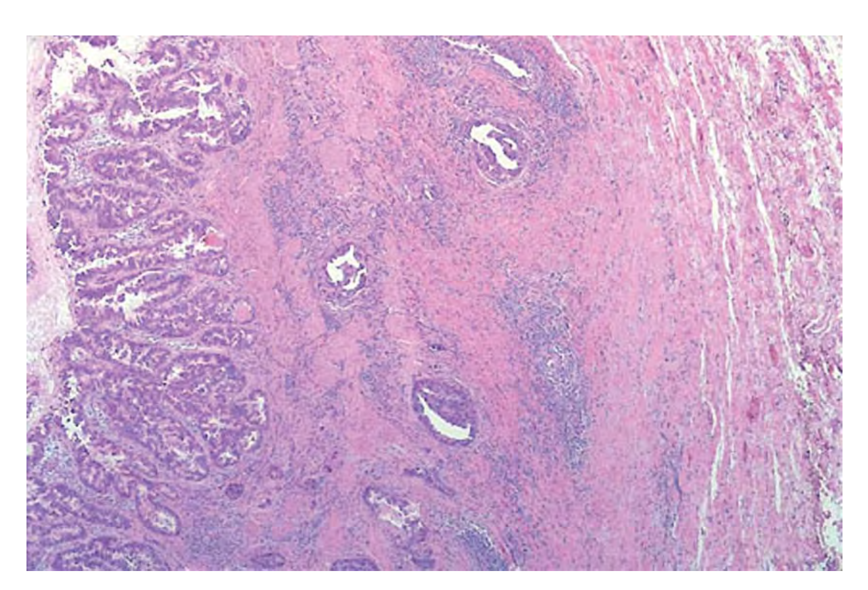


FIGURA 8-76 Adenocarcinoma, vista microscópica

A la izquierda se ve epitelio displásico y glándulas que invaden la pared muscular. El adenocarcinoma de la vesícula biliar es más común en los ancianos y las mujeres. También pueden surgir carcinomas en el resto del árbol biliar, pero se asocian a cálculos biliares en tan sólo un tercio de los casos y son algo más frecuentes en los hombres.



CAPÍTULO 9

Páncreas



FIGURA 9-1 Páncreas normal, vista macroscópica

El páncreas normal del adulto, de color pardo y arquitectura lobulillar, pesa entre 85 y 90 g. Tiene regiones indistintas, que son la cabeza, adyacente al duodeno (a la izquierda se observa una pequeña porción del duodeno), el cuerpo y la cola (a la derecha). A su alrededor, en íntima aposición, hay tejido adiposo y ganglios linfáticos. Un 99% de la masa pancreática es parénquima acinar, que produce enzimas digestivas y bicarbonato, y el resto son islotes de Langerhans. Desde el punto de vista embriológico, el páncreas se forma a partir del duodeno mediante una gemación endodérmica dorsal de mayor tamaño y otra ventral más pequeña; las dos gemaciones se fusionan a lo largo de sus respectivos conductos en desarrollo (los conductos de Wirsung y Santorini). El conducto pancreático recorre el páncreas a todo lo largo hasta desembocar en el duodeno por la ampolla de Vater.

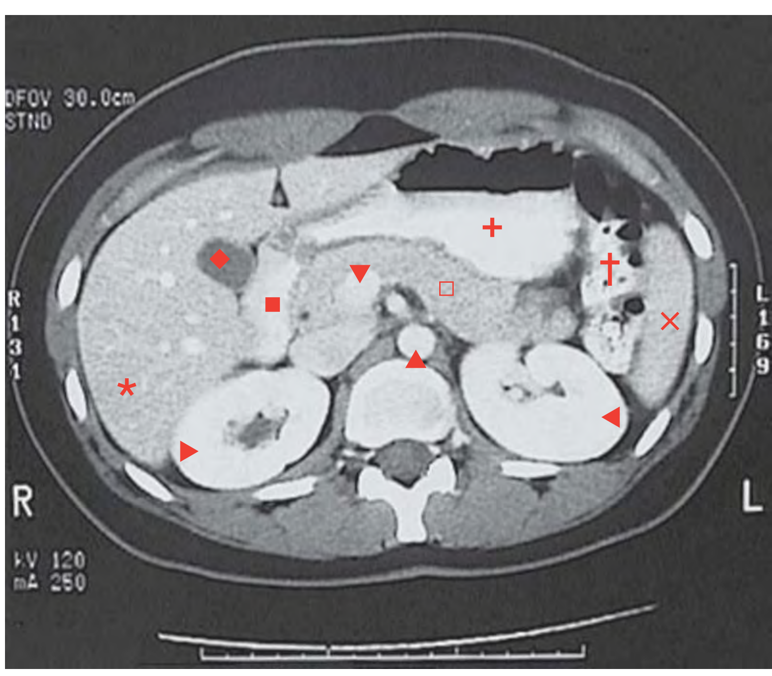


FIGURA 9-2 Páncreas normal, tomografía computarizada

En esta TC normal del abdomen, hecha con contraste a nivel de L1, se observa el abdomen superior con el hígado (*), vesícula biliar (◆), estómago (+) y duodeno (■), páncreas (□), colon (†), bazo (×), vena porta, vena cava inferior (▼), riñón derecho (▶), riñón izquierdo (◀) y aorta (▲). Desde el punto de vista embriológico, el páncreas se forma a partir del intestino mediante una gemación dorsal y otra ventral que luego se fusionan. Si no tiene lugar la fusión, se produce el denominado *pancreas divisum*, en el que el tejido pancreático exocrino drena al duodeno mediante el conducto de Santorini, de mayor tamaño, y el conducto de Wirsung, más pequeño. Mucho más rara es la fusión anormal de las gemaciones dorsal y ventral dando lugar al páncreas anular, que rodea al duodeno y provoca obstrucción intestinal. La ectopia pancreática es común en la mucosa del tubo digestivo (2% de la población), pero habitualmente constituye un hallazgo incidental, ya que la lesión no suele medir más de 1 cm de diámetro.

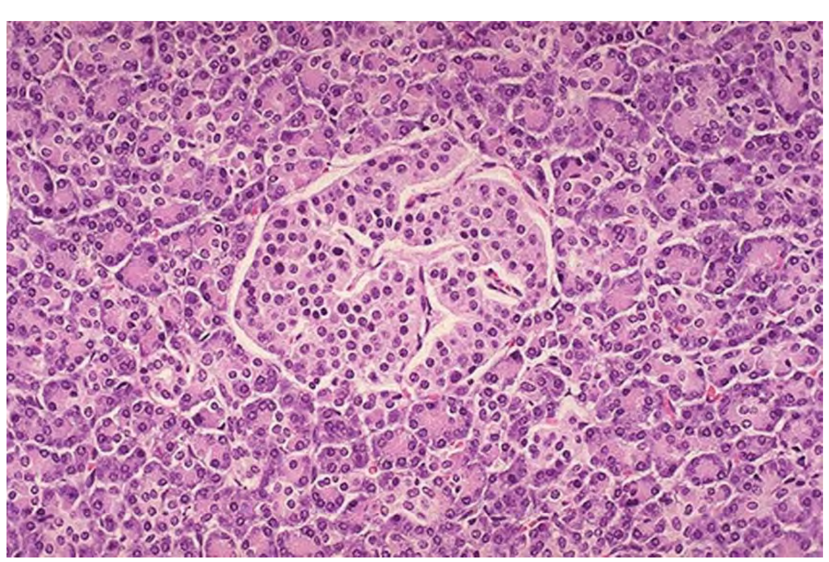


FIGURA 9-3 Páncreas normal, vista microscópica

El páncreas exocrino normal se compone de acinos que segregan enzimas, como las proenzimas fosfolipasas A y B, tripsina, quimiotripsina y elastasa, bajo la influencia de la colecistocinina. Estas proenzimas necesitan ser activadas en el intestino. La amilasa y la lipasa se segregan como enzimas activas. La secretina pone en marcha la liberación de bicarbonato y agua a partir de las células ductales. El páncreas produce aproximadamente 2 l/día de líquido, que es expulsado al duodeno. Mezclados con los acinos exocrinos se encuentran los islotes de Langerhans (uno de ellos es visible en el centro), que tienen una función endocrina. Los pequeños capilares de los islotes reciben las secreciones de las células α (glucagón), β (insulina) y δ (somatostatina).



FIGURA 9-4 Pancreatitis aguda, vista macroscópica

En esta imagen de autopsia, con el estómago desplazado hacia arriba, puede verse el bazo en la parte superior derecha. El páncreas está edematoso y no posee la típica arquitectura lobulillar de color pardo. En cambio, hay necrosis hemorrágica, cuyo color oscila entre el negro y el rojo. De forma característica, tanto la amilasa como la lipasa se hallan elevadas. Varios mecanismos se encuentran implicados en la activación de las enzimas pancreáticas responsables de la inflamación. Entre ellos se cuentan la obstrucción de los conductos pancreáticos (es la causa más corriente y suele asociarse a cálculos impactados), lesión de las células acinares (es característica de las infecciones víricas) y el transporte deficiente de las proenzimas en las células acinares (es característico de la pancreatitis inducida por el alcohol).

FIGURA 9-5 Pancreatitis aguda, tomografía computarizada

En esta TC abdominal con contraste se observa una pancreatitis aguda con atenuación disminuida del páncreas, que se encuentra aumentado de tamaño (◆) por edema, hemorragia y necrosis grasa. En este caso, como consecuencia de la inflamación, puede verse trombosis de la vena esplénica (▲). La pancreatitis es una urgencia médica que puede producir un «abdomen agudo». Los pacientes tienen dolor abdominal grave e íleo paralítico. La evolución clínica puede complicarse rápidamente con coagulación intravascular diseminada, shock e infección bacteriana secundaria con sepsis. Pueden verse depósitos blanquecinos de necrosis grasa en el páncreas e incluso en el tejido adiposo del abdomen. También puede haber líquido en la cavidad peritoneal (ascitis).

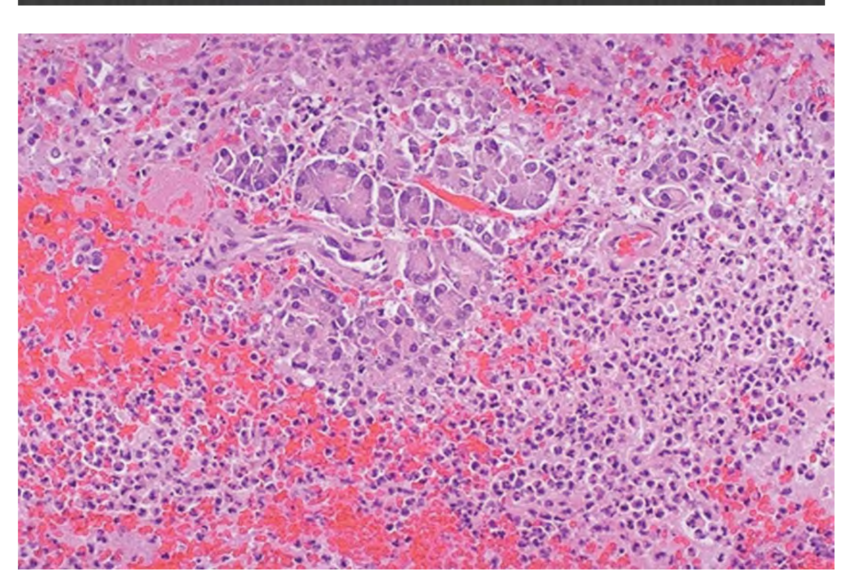


FIGURA 9-6 Pancreatitis aguda, vista microscópica

Aquí se observa inflamación aguda con necrosis y hemorragia, junto con acinos pancreáticos residuales. La lesión afecta primariamente a las células acinares, pero los vasos también se hallan afectados y, si es grave y extensa, incluso los islotes de Langerhans pueden quedar destruidos. Causas menos frecuentes de pancreatitis son la hipertrigliceridemia (suele ser de más de 1 g/dl), la hipercalcemia y los fármacos como la azatioprina, la didanosina, la pentamidina y las tiacidas. En el 10-20% de los casos no puede identificarse una causa subyacente.



FIGURA 9-7 Necrosis grasa, vista macroscópica

En todo este páncreas, cortado por la mitad, se ven focos pardo-amarillos de necrosis grasa (▲). En este caso de pancreatitis aguda leve hay algo de edema, pero no hemorragia. La liberación enzimática en el páncreas exocrino lleva a su autodestrucción. La activación de la tripsina desencadena una cascada de activaciones de otras proenzimas, como son la proelastasa y la profosfolipasa, que desintegran a los adipocitos y al parénquima pancreático. La liberación de tripsina también activa a la precalicreína y pone en marcha el sistema de las cininas, con trombosis y daño vascular.

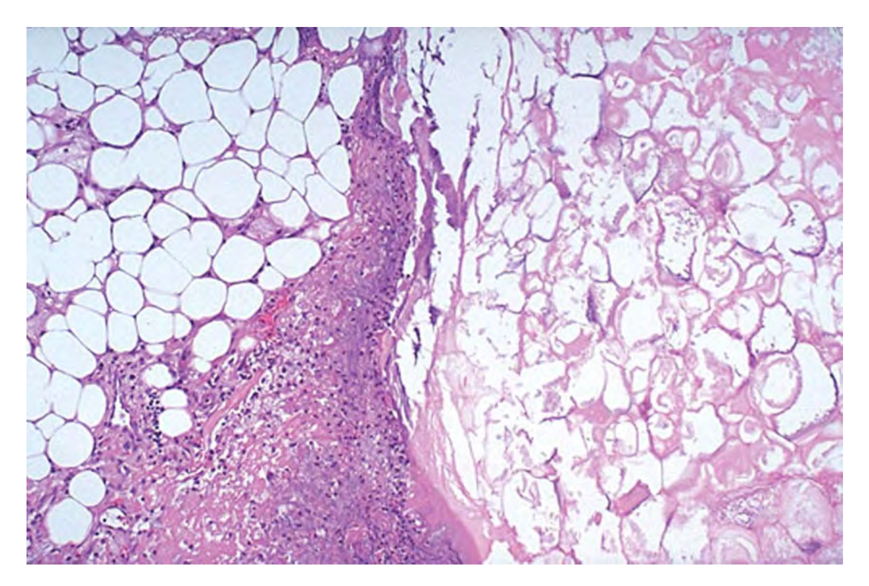
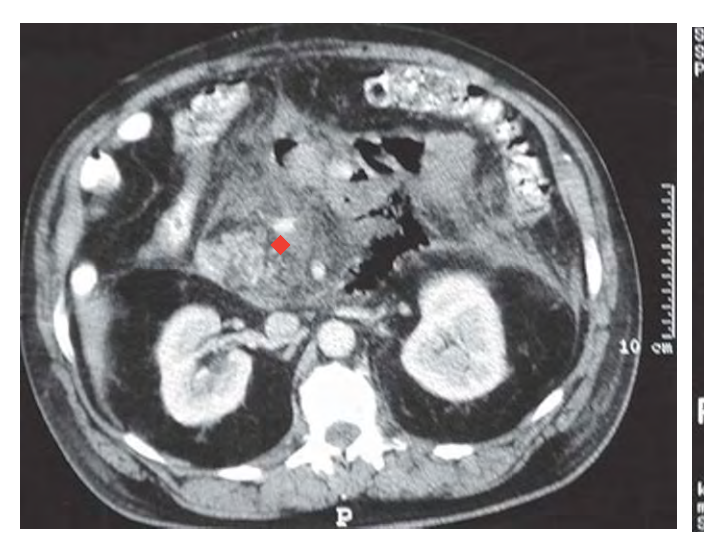
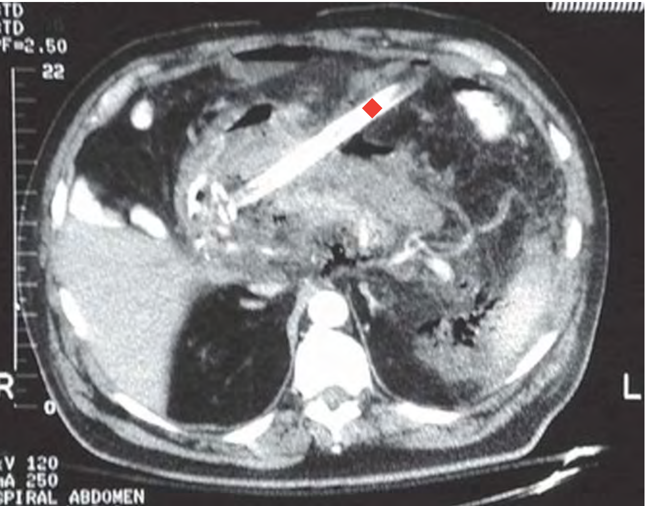


FIGURA 9-8 Necrosis grasa, vista microscópica

La necrosis grasa consiste en esteatocitos que han perdido sus núcleos y cuyos citoplasmas tienen un aspecto rosado y granular. Estos hallazgos son más pronunciados en la zona derecha de la imagen. La pancreatitis hereditaria, que es un proceso autosómico dominante poco frecuente, es secundaria a mutaciones del gen *PRSS1* en la línea germinal, con activación anómala de la tripsina. Otra mutación rara heredada de forma autosómica recesiva es la del gen *SPINK1*, que reduce la inhibición de la actividad de la tripsina y provoca pancreatitis. Estas formas heredadas de pancreatitis a menudo tienen un curso crónico recurrente.





FIGURAS 9-9 y 9-10 Flemón pancreático, tomografía computarizada

En esta TC abdominal sin contraste hay un flemón que se manifiesta como una masa edematosa e inflamada (◆) en la región del páncreas. Esta complicación puede ocurrir si persiste la pancreatitis aguda. La infección de un flemón produce un absceso pancreático. En la ilustración derecha se ve un drenaje (◆) colocado tras una laparotomía con desbridamiento del absceso.

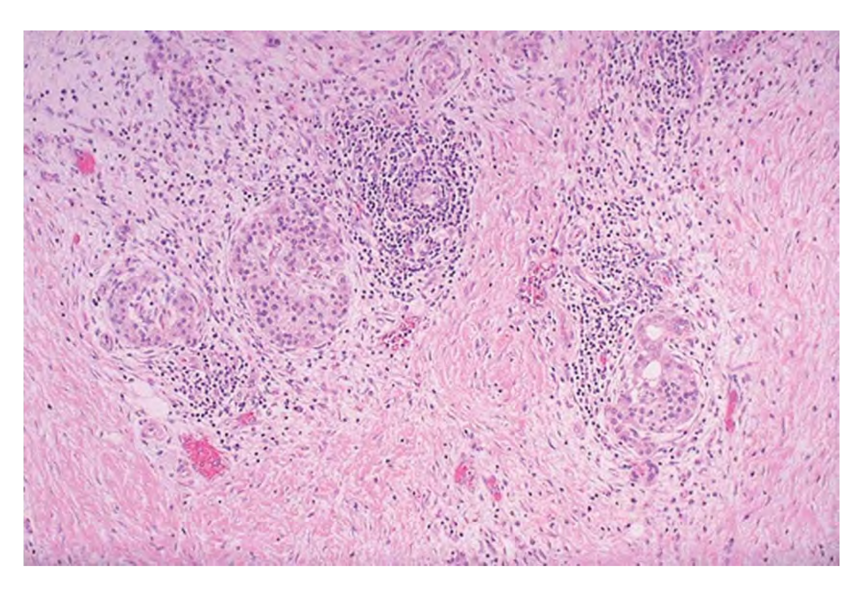


FIGURA 9-11 Pancreatitis crónica, vista microscópica

En este caso de pancreatitis crónica hay células inflamatorias crónicas dispersas en una estroma colágena, con ausencia de los acinos pero con presencia de algunos islotes de Langerhans. El alcoholismo crónico es una causa común de este proceso, que suele darse tras brotes repetidos de pancreatitis aguda moderada o leve. Sin embargo, en aproximadamente el 40% de los casos no se identifica la etiología. Dependiendo de la cantidad restante de parénquima funcional, puede haber insuficiencia pancreática con malabsorción y esteatorrea, e incluso diabetes mellitus por pérdida de los islotes de Langerhans, aunque habitualmente la mayor parte de los islotes se encuentran respetados. Los heterocigotos compuestos con mutaciones variantes del gen *CFTR* pueden desarrollar pancreatitis crónica.

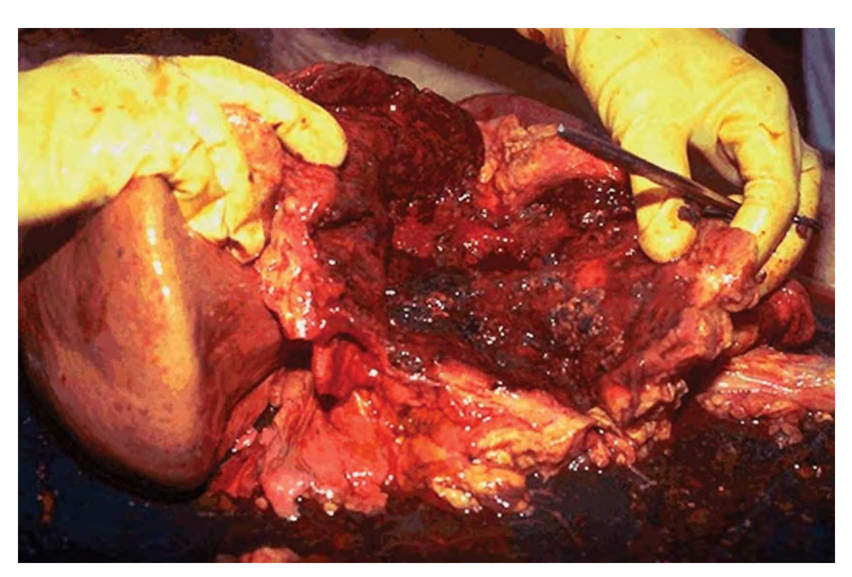


FIGURA 9-12 Seudoquiste pancreático, vista macroscópica

La estructura que aparece en esta imagen de autopsia apenas es reconocible como páncreas, ya que se ha formado un gran seudoquiste pancreático. Aquí se muestra un seudoquiste abierto que afecta a la mayor parte del páncreas. El hígado amarillento, con borde romo, es compatible con esteatosis alcohólica. Este seudoquiste tiene una superficie interna irregular cuyo color oscila entre el rojo y el negro. Un seudoquiste es un área localizada de necrosis de licuación rodeada por tejido de granulación. Desde el punto de vista macroscópico y radiográfico, tiene un aspecto quístico y, al igual que el flemón pancreático, que tiene aspecto de masa, puede infectarse secundariamente y dar lugar a un absceso pancreático.

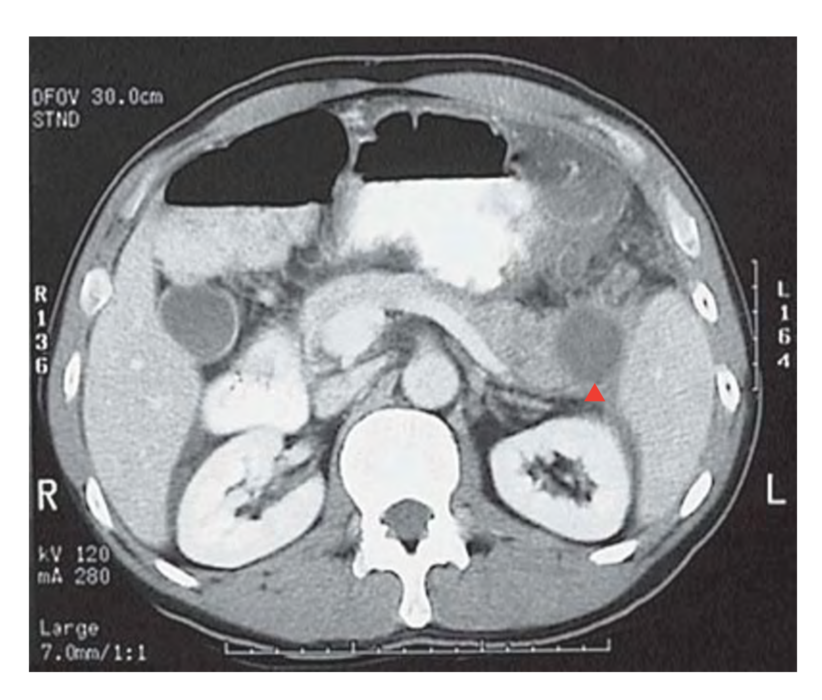


FIGURA 9-13 Seudoquiste pancreático, tomografía computarizada

Este seudoquiste pancreático (▲) posee una baja atenuación en su centro licuado. Esta lesión se localiza en la cola del páncreas, adyacente al bazo. La mayoría de los seudoquistes afectan a la transcavidad de los epiplones. Este seudoquiste es pequeño, pero algunos pueden alcanzar los 30 cm de diámetro. La inflamación con acumulación de líquido se extiende al epiplón adyacente en la proximidad del estómago, en la región de la transcavidad de los epiplones. El seudoquiste pancreático constituye una complicación seria de la pancreatitis porque puede asociarse a hemorragia, peritonitis y sepsis. Los seudoquistes pueden tratarse mediante drenaje.



FIGURA 9-14 Adenocarcinoma, vista macroscópica

Este adenocarcinoma de páncreas es muy extenso, respetando tan sólo el proceso uncinado (zona central inferior izquierda). La obstrucción crónica de la vía biliar causada por esta masa produjo ictericia, que se refleja en el color verde del hígado tras la fijación en formol. El tumor invade el hilio hepático y también hay pequeñas metástasis en el parénquima hepático. El cáncer de páncreas es la cuarta causa más frecuente de muerte por cáncer en Estados Unidos. Pocos casos se diagnostican precozmente, de modo que el pronóstico global es malo, con una tasa de supervivencia a los 5 años de menos del 5%. El dolor suele ser el síntoma inicial. Aproximadamente el 60% de los casos afectan a la cabeza del páncreas, provocando obstrucción de la vía biliar con ictericia e hiperbilirrubinemia directa.

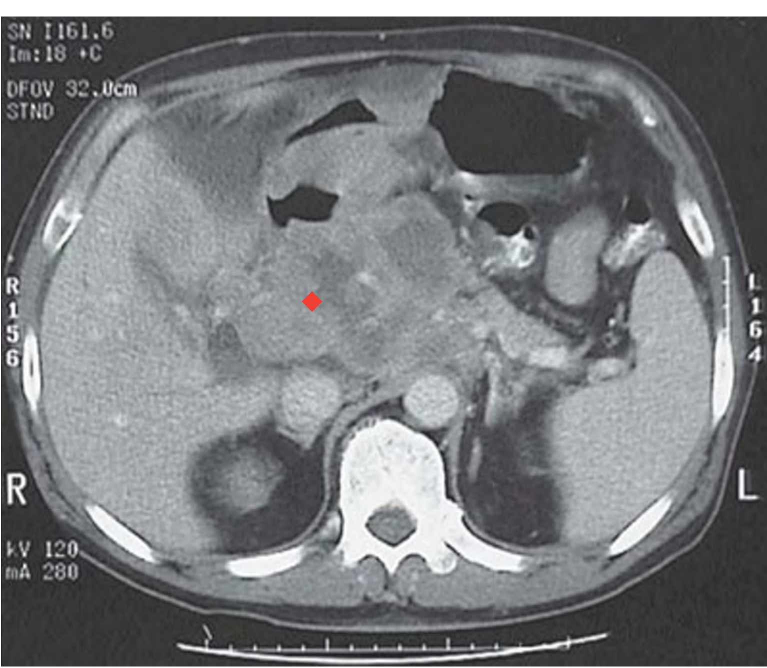


FIGURA 9-15 Adenocarcinoma, tomografía computarizada

Este adenocarcinoma de gran tamaño (◆) afecta a la cabeza y el cuerpo del páncreas e infiltra el hilio hepático. La mayoría de los adenocarcinomas de páncreas han infiltrado ya las estructuras circundantes o han metastatizado cuando se diagnostican. El oncogén *K-RAS* y los genes supresores tumorales *p53*, *SMAD*4 y *p16* a menudo están mutados en este proceso. Más del 80% de los casos se dan en individuos mayores de 60 años. El tabaquismo es un factor de riesgo del carcinoma de páncreas, como lo son también la pancreatitis crónica y la diabetes mellitus. Factores de riesgo raros son el síndrome de Peutz-Jeghers y la pancreatitis hereditaria. Independientemente de la etiología, las manifestaciones clínicas son dolor abdominal, anorexia y pérdida de peso. En el 10% de los casos se produce el síndrome de Trousseau, que es un estado de hipercoagulabilidad con trombosis arteriales o venosas.

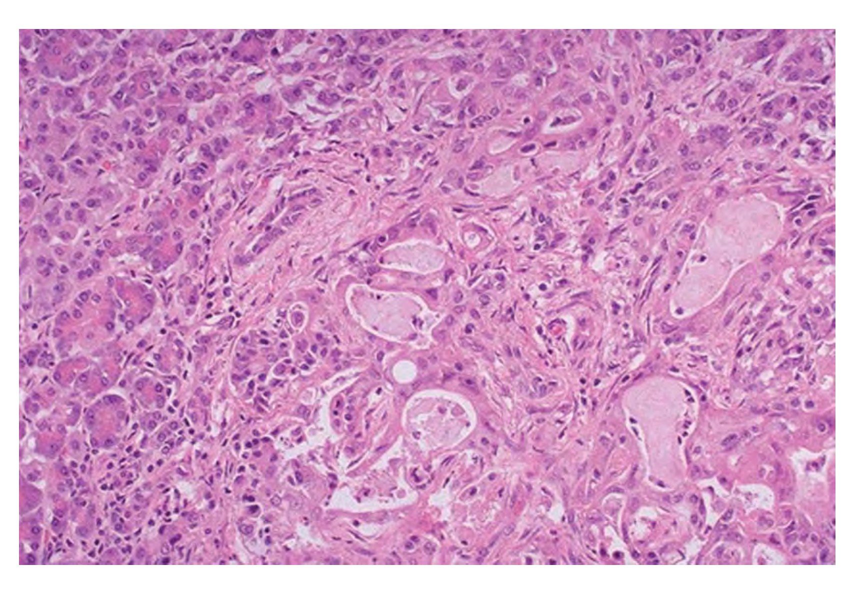


FIGURA 9-16 Adenocarcinoma, vista microscópica

Este adenocarcinoma de páncreas es moderadamente diferenciado. Se observan algunas glándulas irregulares, con producción intracitoplasmática de mucina y acumulación de mucina en las luces glandulares. Estas neoplasias a menudo tienen desmoplasia significativa (elaboración de una estroma de tejido conectivo colágeno). En la zona superior izquierda se ve algo de páncreas normal residual. Estas neoplasias infiltran localmente y son difíciles de resecar, ya que prácticamente siempre se diagnostican en estadios avanzados. Es corriente la invasión perineural, responsable del dolor constante que suele acompañar a este cáncer. Un marcador sérico del cáncer de páncreas es el antígeno CA19-9, aunque no es específico.

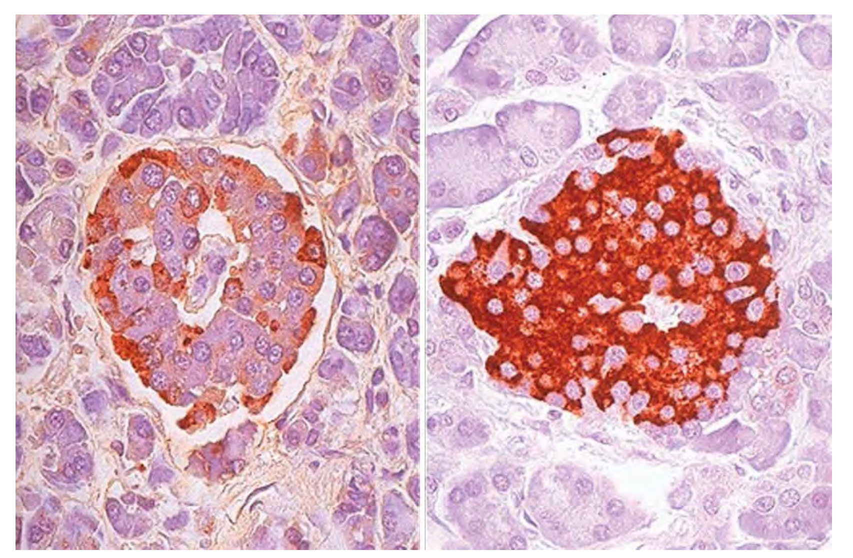


FIGURA 9-17 Islote de Langerhans normal, vista microscópica

La función endocrina del páncreas reside en los islotes de Langerhans, que se hallan dispersos por todo el parénquima, pero que se concentran más en la cola. Con tinciones inmunohistoquímicas como las que aquí se muestran, se comprueba que el islote contiene células β que segregan insulina (a la izquierda), células α que segregan glucagón (a la derecha) y células δ, no teñidas, que segregan somatostatina. Las hormonas son segregadas directamente a la sangre. Puesto que hay múltiples hormonas que se oponen a la insulina, la pérdida de producción de glucagón o somatostatina en los islotes tiene mínimas repercusiones clínicas.

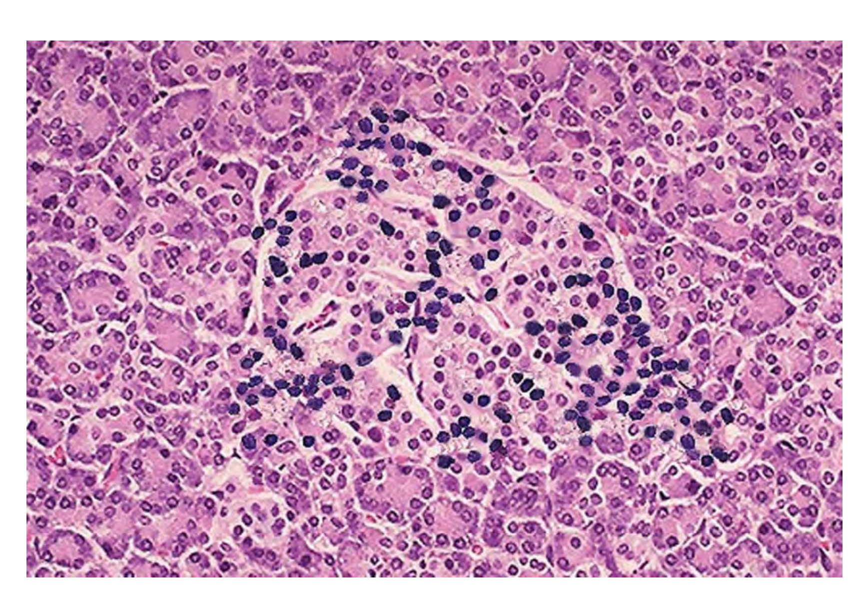


FIGURA 9-18 Insulitis, vista microscópica

Aunque se vea raramente, el hallazgo distintivo de la diabetes mellitus tipo 1 es la inflamación de los islotes, que tiene lugar antes del inicio de las manifestaciones clínicas. La susceptibilidad genética y la actuación de agentes víricos o tóxicos que atacan a las células de los islotes culminan en una reacción autoinmune que destruye los islotes y sienta las bases de la diabetes de tipo 1. La naturaleza autoinmune de la diabetes de tipo 1 se pone de manifiesto por los autoanticuerpos anti-insulina, descarboxilasa del ácido glutámico (GAD65) y antígeno de las células de los islotes (IA-2). Los islotes están casi siempre ausentes cuando se inicia la diabetes franca con hiperglucemia, poliuria, polidipsia y polifagia, y hay una falta absoluta de insulina circulante. La falta de insulina provoca el catabolismo del tejido adiposo y el músculo, con acidosis metabólica (cetoacidosis) y atrofia muscular.

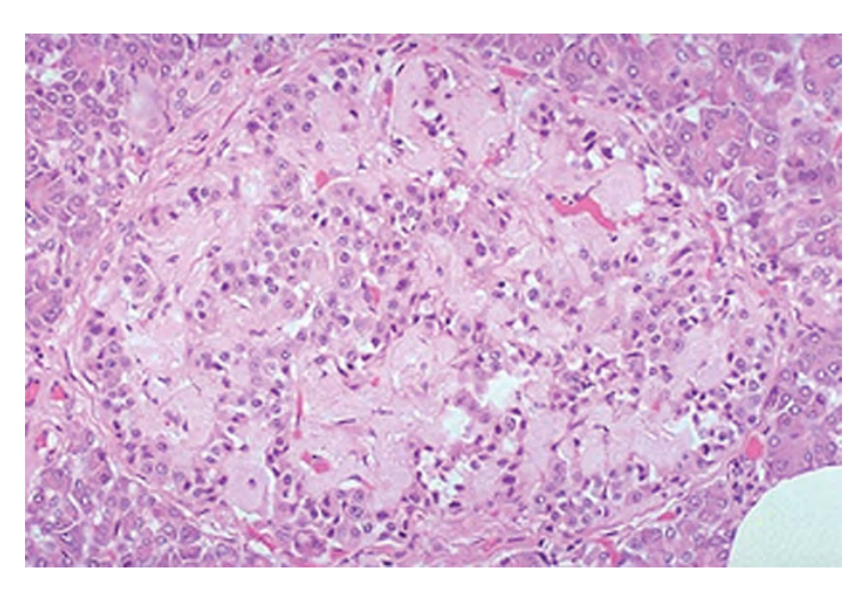


FIGURA 9-19 Islote con depósito de amiloide, vista microscópica

En este islote de Langerhans se observa un material rosado hialino (depósitos de amiloide) alrededor de muchas de las células. La amiloide se deriva de la amilina, que es una proteína segregada junto a la insulina. Se trata de un hallazgo característico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que presentan una falta relativa de insulina pero aún tienen islotes. Puede haber alteraciones en la secreción de insulina por las células β o resistencia periférica a la insulina. La disfunción de las células β de los islotes disminuye la secreción de insulina y de polipéptido amiloide de los islotes (amilina). La mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 2 son obesos. No todos los pacientes con diabetes de tipo 2 tienen amiloide en los islotes; así pues, no está claro su papel en la patogenia de la enfermedad.

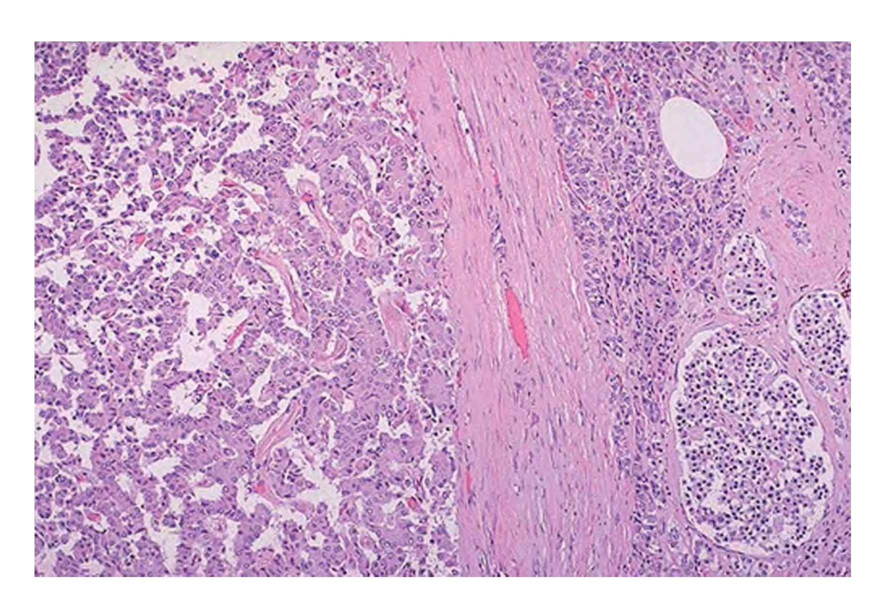


FIGURA 9-20 Adenoma de células de los islotes, vista microscópica

El adenoma de células de los islotes (a la izquierda) contrasta con el páncreas normal y sus islotes (a la derecha), hallándose ambos separados por una cápsula de tejido conectivo colágeno. Algunos de estos adenomas son funcionantes desde el punto de vista hormonal. Al igual que los tumores carcinoides del aparato digestivo, son neoplasias endocrinas que pueden segregar diversos productos hormonales. Las células β (productoras de insulina) son los tumores más comunes de las células de los islotes. El exceso de insulina circulante causa hipoglucemia, con confusión mental, debilidad o incluso convulsiones. Los tumores de células G (productoras de gastrina) son los segundos más frecuentes entre los tumores de las células de los islotes y pueden provocar el síndrome de Zollinger-Ellison (hipersecreción gástrica con úlceras pépticas gástricas, duodenales e incluso yeyunales). La concentración sérica de gastrina de estos pacientes suele ser 5 veces la normal. Los tumores de células α (productoras de glucagón) son raros y se presentan con un síndrome clínico de diabetes mellitus leve y una dermatitis extensa y peculiar que se conoce como *eritema necrolítico migratorio*. La mayoría de los casos tienen metástasis a distancia, en particular al hígado. Los tumores de células δ (productores de somatostatina) son muy raros y producen diabetes mellitus, esteatorrea y diarrea. La mayoría son malignos. Con menor frecuencia, los tumores de las células de los islotes producen hormona adrenocorticotropa, que causa el síndrome de Cushing, o serotonina, que produce el síndrome carcinoide. También pueden segregar polipéptido intestinal vasoactivo, que probablemente origina el síndrome de Verner-Morrison de diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria.

Los tumores de las células de los islotes pueden ser parte de una enfermedad autosómica dominante conocida como *síndrome de neoplasias endocrinas múltiples, tipo I*. Además de los tumores de las células de los islotes, estos pacientes pueden tener hiperplasias o adenomas de la hipófisis y las glándulas paratiroides y, por lo tanto, las manifestaciones clínicas son muy variadas y dependen del tejido hiperfuncionante. Los tumores de las células de los islotes suelen producir insulina o gastrina.

CAPÍTULO 10



Riñón



FIGURA 10-1 Riñón normal, vista macroscópica

Este riñón adulto normal, del que se ha despegado la cápsula, conserva un patrón de lobulaciones fetales, como a veces ocurre en los adultos. El hilio, en el centro, tiene una cierta cantidad de tejido adiposo. El riñón adulto tiene entre 11 y 15 cm de longitud y pesa de 125 a 200 g, dependiendo del tamaño de la persona. En general, hay la suficiente reserva funcional renal como para que se pueda sobrevivir con tan sólo la mitad de un riñón normal. A la derecha se ve un pequeño quiste renal simple, que es de pequeño tamaño, tiene la superficie lisa y contiene líquido claro. Estos quistes son solitarios o se hallan dispersos por el parénquima renal y no son infrecuentes en los adultos.

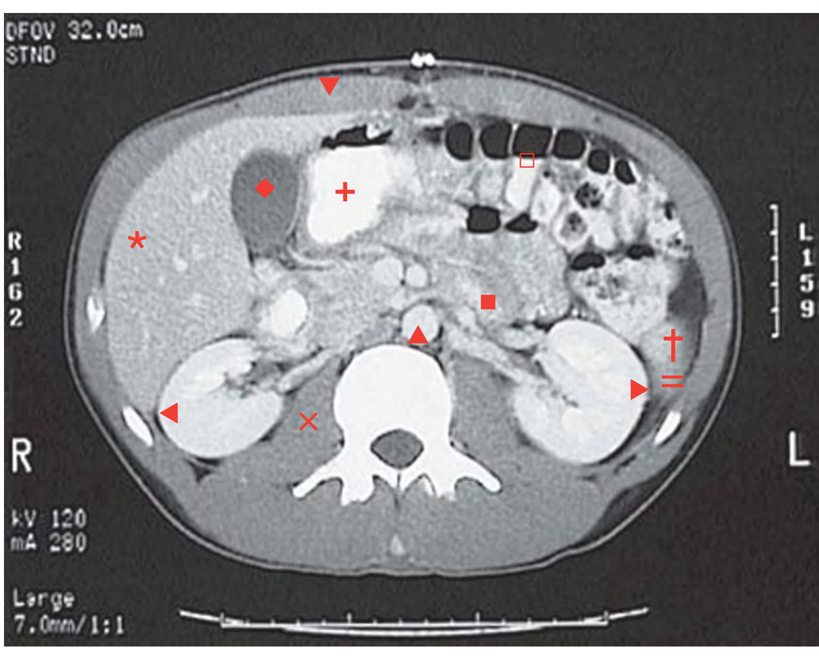


FIGURA 10-2 Riñones normales, tomografía computarizada

Esta TC normal del abdomen, hecha a nivel de L2-L3 con contraste, pone de manifiesto los riñones derecho (▶) e izquierdo (◀), el hígado (*), la vesícula biliar (◆), el antro gástrico (+), el yeyuno (■), el colon (□), el bazo (†), la aorta (▲), el músculo psoas (×) y el músculo recto mayor del abdomen (▼). Los riñones están situados en el retroperitoneo y se hallan bien protegidos por el tejido conectivo, grasa y músculo esquelético circundantes. El flujo sanguíneo normal de los riñones, que es aproximadamente el 25% del gasto cardíaco, viene indicado aquí por la brillante atenuación renal producida por el flujo del material de contraste inyectado por vía venosa. Las distintas ramas de la arteria renal no se anastomosan entre sí, de modo que la oclusión de una rama arterial produce un infarto focal. Asimismo, ya que el lecho capilar de los túbulos renales se deriva de las arteriolas eferentes, las enfermedades glomerulares causan isquemia del parénquima, y la pérdida de glomérulos con la edad se asocia a la disminución del tamaño renal.



FIGURA 10-3 Riñón normal, vista macroscópica

En el corte transversal de este riñón adulto normal se aprecia la corteza (*), que es más externa y pálida y tiene un grosor de entre 5 y 10 mm, y la médula (◆), que es más interna y oscura. En el centro es visible la pelvis, con tejido adiposo. Obsérvense las papilas renales (▲), que se proyectan hacia los cálices, por los que los conductos colectores drenan a la pelvis renal la orina excretada. La reserva funcional renal es muy notable, siendo posible la supervivencia con tan sólo la mitad de un riñón. Esto explicaría por qué la edad no se asocia a insuficiencia renal. Además de la excreción de los productos de desecho, el riñón contribuye al equilibrio ácido-base, al mantenimiento del volumen de sal y agua, a la regulación de la presión arterial y al mantenimiento de la masa de hematíes mediante la elaboración de eritropoyetina.

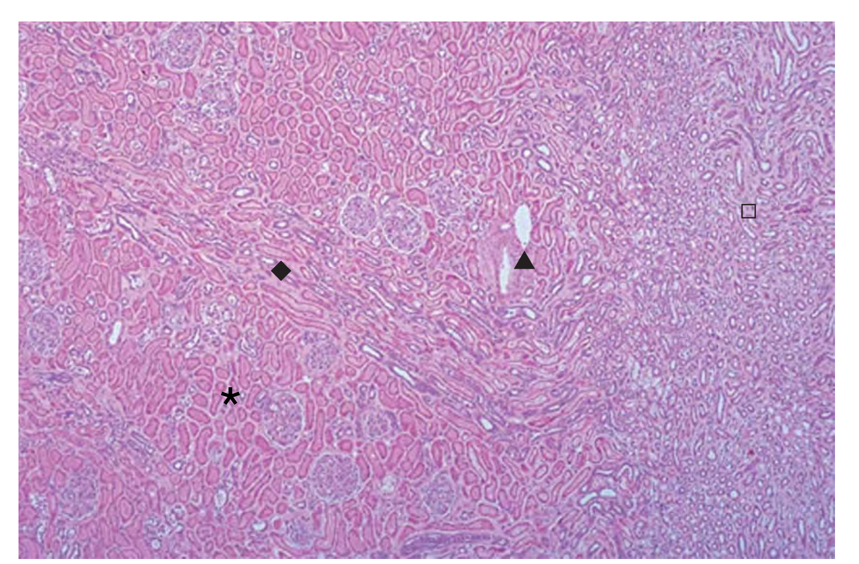


FIGURA 10-4 Riñón normal, vista microscópica

Aquí se muestra la unión corticomedular del riñón. La corteza contiene un rayo medular (columna renal [◆]) que se extiende hacia la médula (□). En la corteza hay (*) glomérulos y túbulos. Las arterias arciformes (▲), que nacen de las arterias interlobulares, discurren a lo largo de la unión corticomedular y dan lugar a las arterias interlobulillares, de las que se originan las arteriolas aferentes que irrigan los glomérulos individuales.

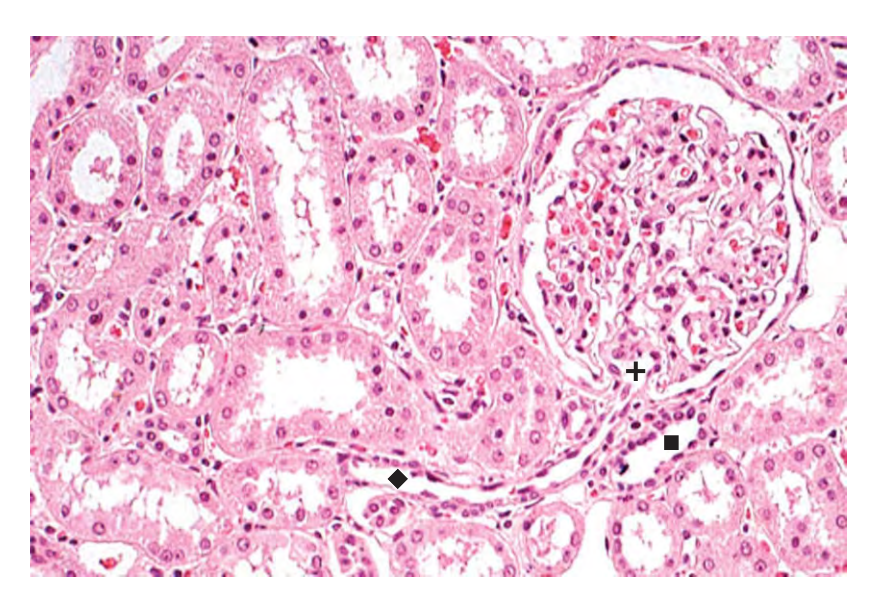


FIGURA 10-5 Riñón normal, vista microscópica

Aquí puede observarse cómo la arteriola aferente (◆) entra en el glomérulo por el polo vascular (+). El aparato yuxtaglomerular es un conjunto de células musculares lisas especializadas, que se denominan *células JG* y se localizan en la arteriola aferente. Las células JG, así como un conjunto de células cilíndricas *(mácula densa)* situadas en el túbulo contorneado distal adyacente (■), captan los cambios de la presión arterial y la concentración de sodio. Las células JG segregan renina, que cataliza la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I (AI). AI es biológicamente inactiva y se convierte en angiotensina II (AII) por la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). AII es un potente vasoconstrictor y regulador de la secreción de aldosterona, que promueve la reabsorción de sodio y la excreción de potasio en los riñones.

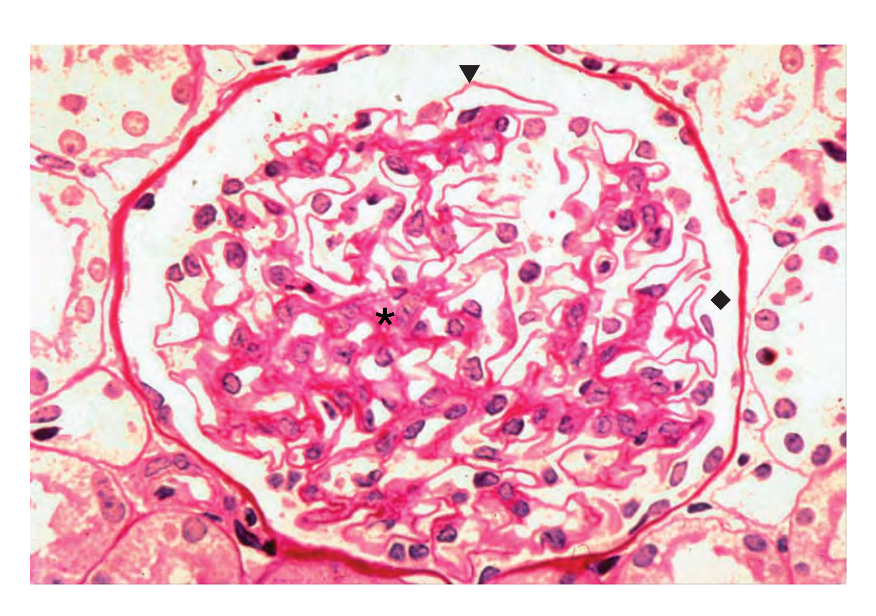


FIGURA 10-6 Riñón normal, vista microscópica

El glomérulo renal normal, visto aquí a gran aumento con la tinción del PAS, tiene asas capilares finas y delicadas alrededor de las regiones mesangiales (*), que no son prominentes y contienen de dos a cuatro células mesangiales. La mayor parte de la filtración tiene lugar desde las asas capilares al espacio de Bowman (◆). El mesangio es responsable de aproximadamente el 16% de la filtración y desempeña una función similar a la de los macrófagos, así como una función reparadora. Las células epiteliales viscerales (podocitos) que rodean a las asas capilares (▼) no se reconocen fácilmente mediante la microscopia óptica; la superficie externa del espacio de Bowman se halla revestida por células epiteliales parietales.

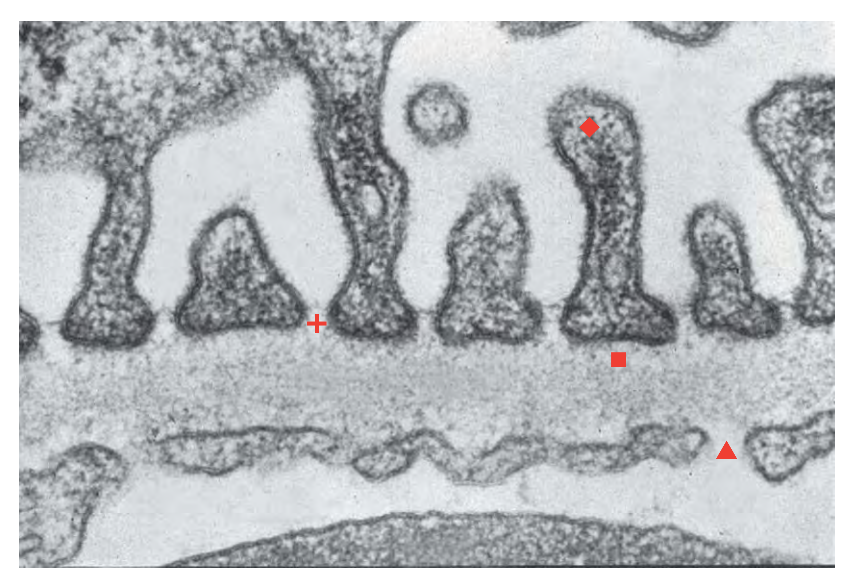


FIGURA 10-7 Riñón normal, microscopia electrónica

En esta asa capilar glomerular a gran aumento se observa una célula epitelial visceral (podocito) con procesos interdigitantes (◆) incrustados y adheridos a la lámina rara externa (■) de la membrana basal. Los procesos podocitarios (pedicelos) adyacentes se encuentran separados por diafragmas de filtración de 20 a 30 nm de ancho (+). La membrana basal, de grosor uniforme y compuesta principalmente de colágeno de tipo IV, tiene en el lado opuesto los delgados citoplasmas de las células endoteliales, con fenestraciones (▲). La exclusión del filtrado glomerular de moléculas como la albúmina es una función de las cargas aniónicas de los proteoglucanos polianiónicos, así como del tamaño anatómico de los poros de los diafragmas.



FIGURA 10-8 Riñón normal, angiograma

Aquí se muestra la distribución normal del flujo sanguíneo renal, que se extiende distalmente desde la arteria renal principal y sus ramas hasta las arterias arciformes de la unión corticomedular. Los riñones reciben aproximadamente el 25% del gasto cardíaco, estando destinado a la corteza el 90% de todo el flujo renal. La disminución del flujo renal desencadena la liberación de renina, que pone en marcha la generación de angiotensina I, la cual es convertida en angiotensina II, que eleva la presión arterial por vasoconstricción, con aumento de la resistencia vascular periférica, y por estimulación de la secreción de aldosterona en las células de la glomerulosa de la corteza suprarrenal. La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio en el túbulo distal, incrementando así el volumen de sangre.

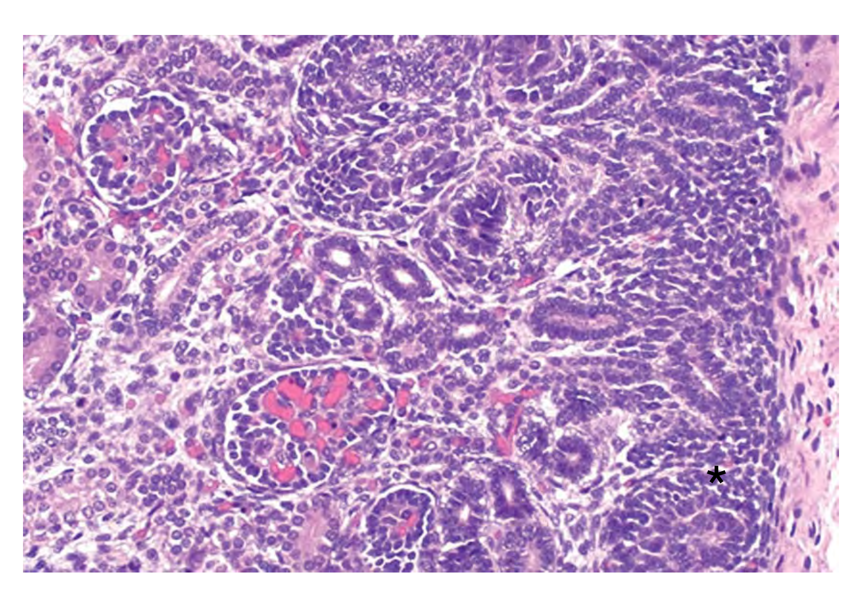


FIGURA 10-9 Riñón fetal normal, vista microscópica

Bajo la cápsula del riñón fetal en desarrollo se encuentra la zona nefrogénica (*), compuesta por células primitivas azules en las que está teniendo lugar el desarrollo de glomérulos y túbulos y a partir de las cuales se formará la nueva corteza. En el nacimiento ya se ha completado la mayor parte de este proceso formativo, y tan sólo persiste un pequeño resto de la zona nefrogénica durante 3 meses. La orina del recién nacido es muy diluida, ya que la concentración de solutos en la médula no ha aumentado todavía hasta el punto en que el mecanismo de contracorriente se vuelve totalmente operativo.

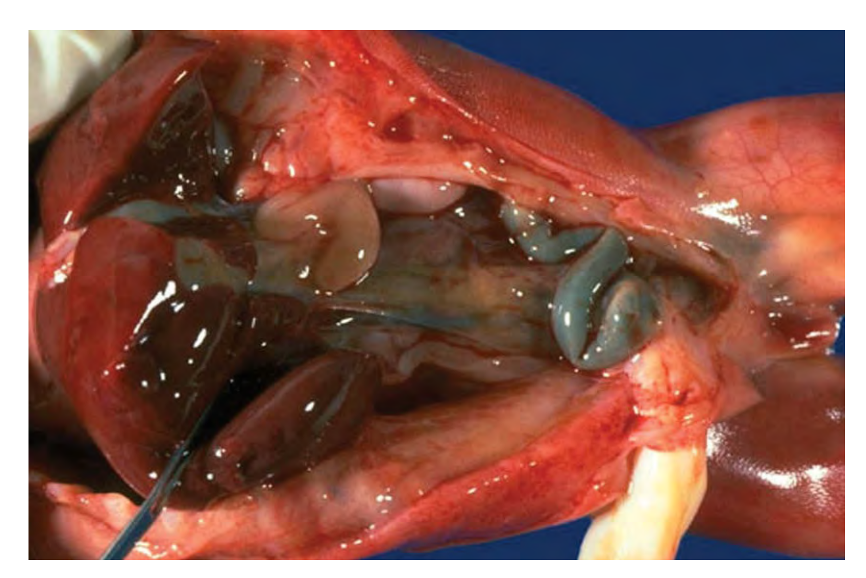
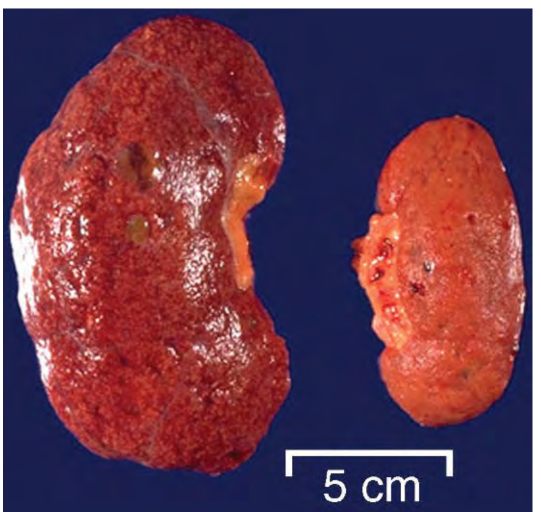
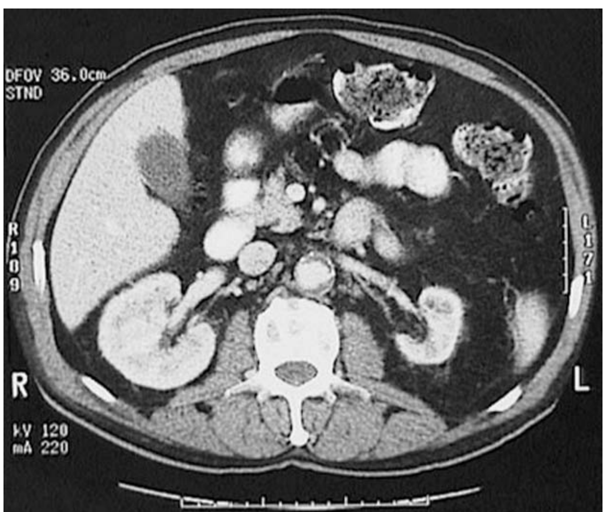


FIGURA 10-10 Agenesia renal, vista macroscópica

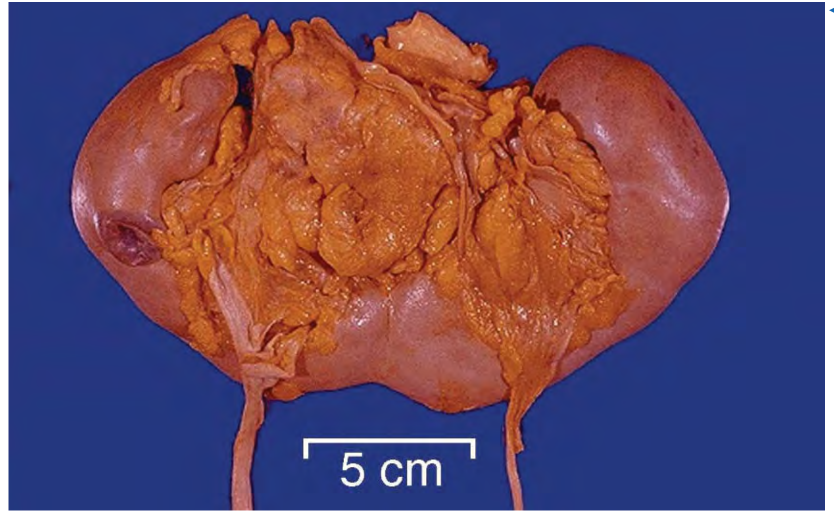
El término *agenesia* se refiere a la falta de formación de una parte del organismo durante la embriogénesis. Aquí los riñones no están presentes en el retroperitoneo, y esto provocará oligohidramnios *in utero*, ya que el líquido amniótico procede principalmente de la orina fetal. La agenesia renal bilateral es rara, estando presente en aproximadamente 1 de cada 4.500 recién nacidos. La agenesia renal unilateral es incluso más rara, pero permite la supervivencia, y el riñón contralateral se desarrollará hasta aproximadamente dos veces el tamaño del riñón normal, por hiperplasia compensatoria. La agenesia renal bilateral es incompatible con la vida. En el nacimiento habrá hipoplasia pulmonar grave como consecuencia del oligohidramnios.





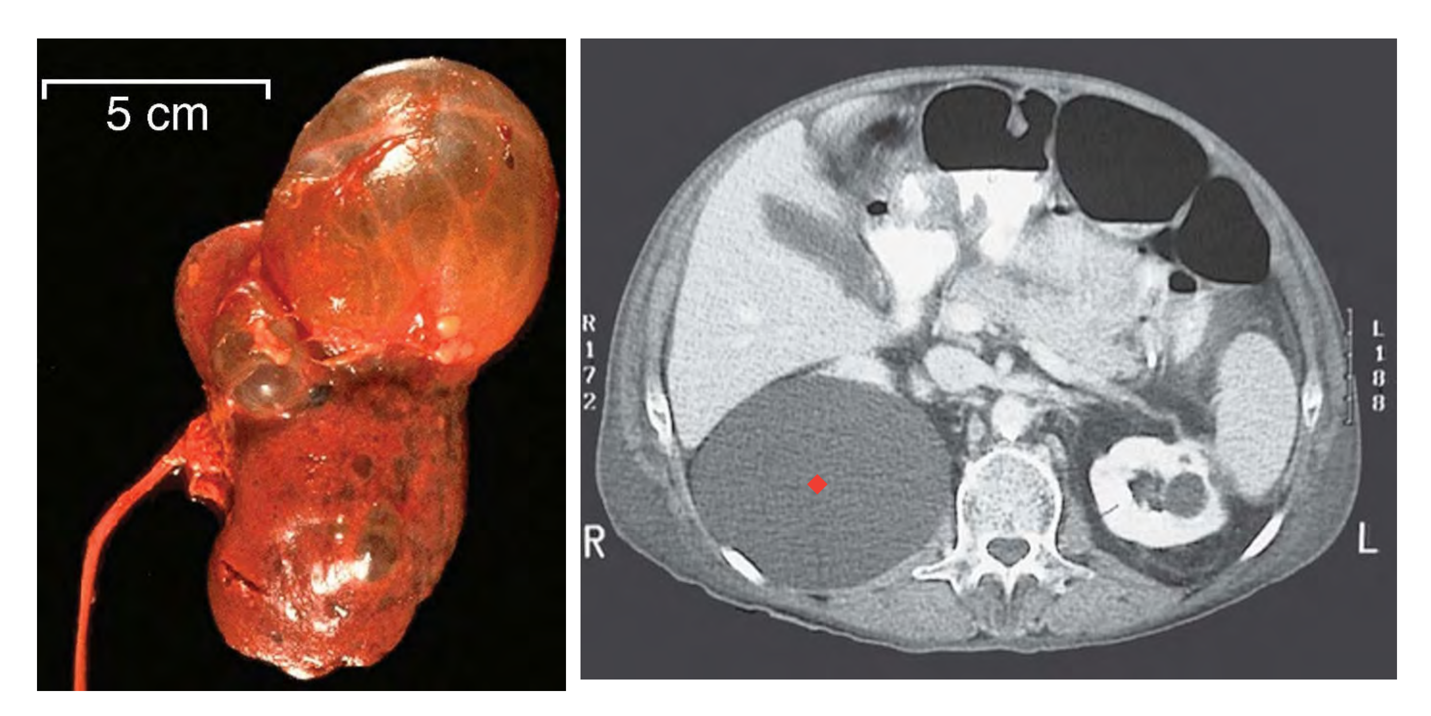
FIGURAS 10-11 y 10-12 Hipoplasia renal adquirida, vista macroscópica y tomografía computarizada ▲

Aquí se muestra un riñón derecho de tamaño relativamente normal, con una superficie granular y algunas cicatrices corticales poco profundas debidas a la oclusión de la arteria renal izquierda por aterosclerosis grave. (Las venas renales resaltan con el contraste en la TC.) El aumento de la secreción de renina en el riñón izquierdo provocó hipertensión (riñón de Goldblatt), que a la larga lesionó al riñón contralateral. La aterosclerosis ha originado un trombo mural aórtico prominente, visible en la TC. La auténtica hipoplasia congénita es muy rara, no tiene cicatrices y hay una reducción del número y el tamaño de los lóbulos y pirámides renales.



◄ FIGURA 10-13 Riñón en herradura, vista macroscópica

Esta anomalía congénita se da más a menudo asociada a otras anomalías o síndromes, o bien en el contexto de defectos genéticos específicos como la trisomía 18. Sin embargo, el riñón en herradura se presenta como una anomalía aislada en aproximadamente 1 de cada 500 individuos. Ya que los uréteres siguen un curso anormal sobre el «puente» de tejido renal, hay una tendencia a la obstrucción ureteral parcial, con hidronefrosis secundaria. Sin embargo, en muchos casos se trata tan sólo de un hallazgo incidental, pues la función de filtración del riñón no se encuentra afectada y la masa total de tejido renal es normal. Esta fusión anormal se produce habitualmente en los polos renales inferiores.



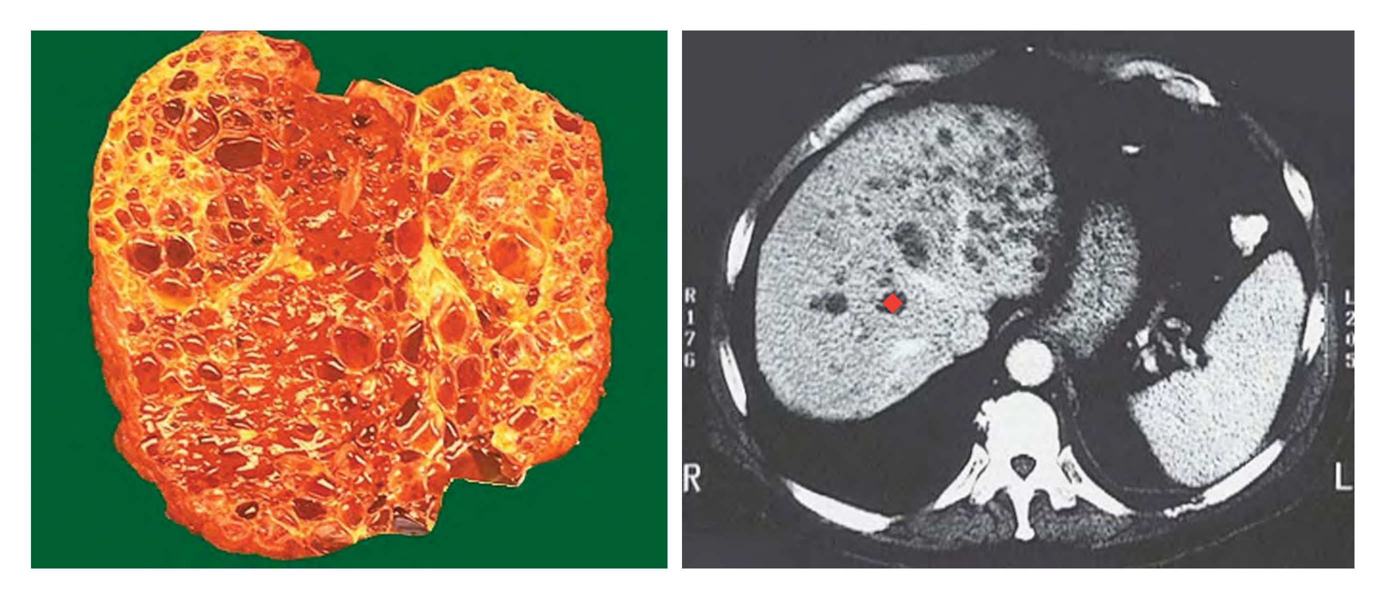
FIGURAS 10-14 y 10-15 Quiste renal simple, vista macroscópica y tomografía computarizada

Éste es un gran quiste simple del polo superior derecho. Otros quistes, más pequeños, se encuentran diseminados por la corteza renal (ilustración izquierda). Los quistes renales simples son un hallazgo incidental común en los adultos. En esta imagen de TC puede verse un gran quiste renal (◆), que puede distinguirse de una neoplasia por la densidad líquida y la delgadez de la pared. En la TC un quiste simple más pequeño, situado a la izquierda, pone de manifiesto los característicos hallazgos de baja atenuación, propia de los líquidos, y bordes bien definidos. En la mayoría de los individuos con quistes renales simples queda suficiente corteza renal funcionante como para que la función renal sea adecuada.



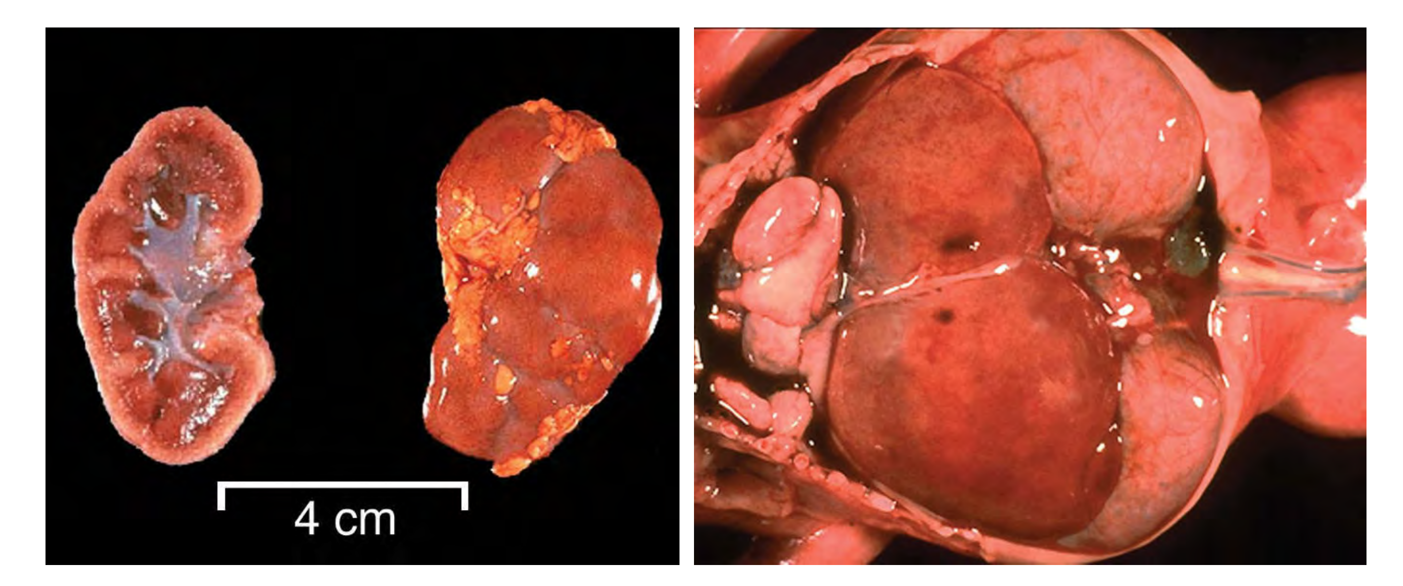
FIGURAS 10-16 y 10-17 Poliquistosis renal autosómica dominante, vista macroscópica y tomografía computarizada

El riñón derecho que se muestra aquí pesaba 3 kg, al igual que el riñón izquierdo. La poliquistosis renal autosómica dominante (PRAD) es un proceso bilateral. Los quistes (◆) no están presentes en el nacimiento, sino que se desarrollan lentamente con el tiempo, de modo que el inicio de la insuficiencia renal se produce en los adultos de mediana o más edad. Con frecuencia, el hallazgo de laboratorio inicial es la hematuria, seguida de proteinuria (raramente de más de 2 g/día). Los pacientes a menudo tienen poliuria e hipertensión. Los quistes pueden aparecer en otros órganos como el hígado, el páncreas y el bazo. Aproximadamente del 4 al 10% de los pacientes con PRAD tienen un aneurisma intracraneal «en baya».



FIGURAS 10-18 y 10-19 Poliquistosis renal autosómica dominante, vista macroscópica y tomografía computarizada

Los quistes aparecen en el hígado en aproximadamente el 40% de los pacientes con PRAD. Los quistes hepáticos (◆), así como los quistes renales, se desarrollan a lo largo de muchos años. Los cambios poliquísticos del hígado, si son extensos, pueden producir insuficiencia hepática, pero la función hepática es normal en la mayoría de los casos. Los quistes pueden romperse, sangrar o convertirse en focos de infección. Con menos frecuencia se afecta el páncreas. En hasta el 25% de los pacientes con PRAD se observa prolapso de la válvula mitral y otros defectos cardíacos congénitos. El defecto congénito subyacente afecta al gen *PKD1* en el 80% de los casos y al gen *PKD2* en aproximadamente el 10%. El producto del gen de la policistina es una proteína asociada a la membrana que se halla implicada en la señalización intercelular durante el crecimiento y diferenciación de las células del epitelio tubular.



FIGURAS 10-20 y 10-21 Riñón fetal normal y poliquistosis renal autosómica recesiva, vista macroscópica

El riñón normal de un recién nacido a término (ilustración izquierda) pone de manifiesto las lobulaciones fetales características y la superficie cortical lisa, con una pequeña cantidad de tejido adiposo adherido. Obsérvese la buena definición de la unión corticomedular en la superficie de corte. En la ilustración derecha pueden apreciarse unos riñones con aumento masivo de tamaño que ocupan casi todo el abdomen inferior al hígado; son compatibles con una poliquistosis renal autosómica recesiva (PRAR) en este feto de 23 semanas de gestación que murió por hipoplasia pulmonar secundaria a oligohidramnios. Existen las subcategorías perinatal, neonatal, infantil y juvenil, dependiendo de la naturaleza de la mutación del gen *PKHD1* (que codifica una nueva proteína de gran tamaño, la *fibrocistina),* la edad de presentación y la presencia de lesiones hepáticas asociadas. Las dos primeras son las más comunes; en el nacimiento suele haber ya manifestaciones graves, habitualmente insuficiencia renal. Las dos últimas subcategorías son compatibles con una supervivencia más prolongada, pero los pacientes a menudo desarrollan fibrosis hepática congénita que se asocia a las complicaciones de la hipertensión portal. Hay muchas mutaciones de *PKHD1*, y algunos casos de PRAR son heterocigotos compuestos.

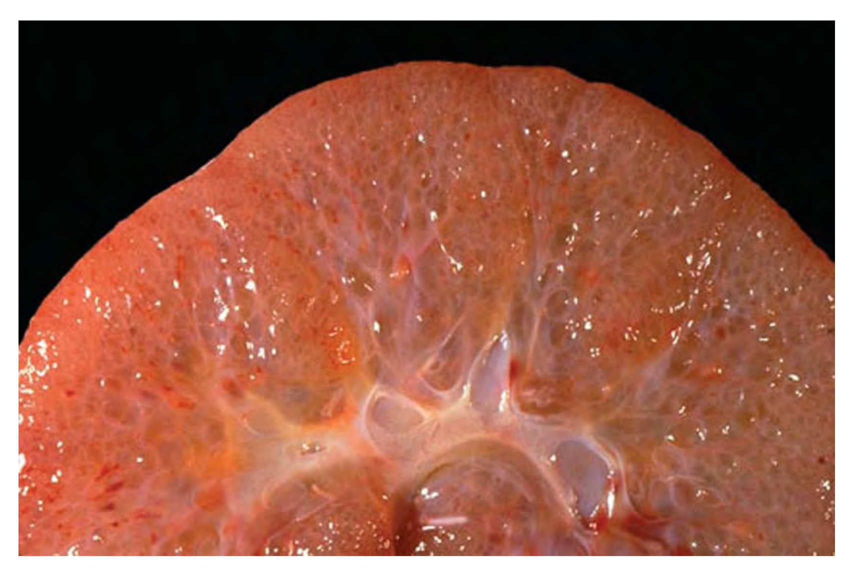


FIGURA 10-22 Poliquistosis renal autosómica recesiva, vista macroscópica

Aquí se muestra la superficie de corte de un riñón con PRAR, en la cual los riñones sufren un aumento de tamaño bilateral y simétrico. Obsérvese que los numerosos quistes son pequeños, de 1 a 2 mm de diámetro, pero con una distribución uniforme por el parénquima renal, al que le dan un aspecto esponjoso, sin que puedan distinguirse la corteza y la médula. Este proceso a menudo se encuentra ya presente en el nacimiento (de ahí el sinónimo enfermedad renal poliquística «infantil»). *In utero*, este proceso reduce la producción de orina fetal, que origina el líquido amniótico. Así pues, la ecografía fetal pondrá de manifiesto oligohidramnios, o anhidramnios si el proceso es grave.

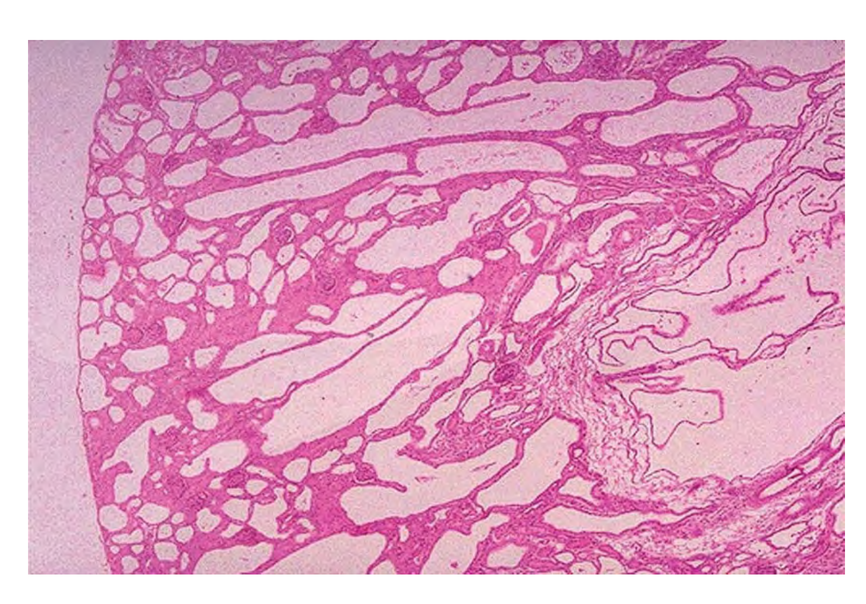


FIGURA 10-23 Poliquistosis renal autosómica recesiva, vista microscópica

El aspecto microscópico de la PRAR se caracteriza por la presencia de múltiples quistes que afectan a los conductos colectores, que tienen una forma alargada y una disposición radial, o bien son saculares. En la corteza renal residual hay algunos glomérulos dispersos. Los quistes tienen un revestimiento uniforme de células cuboidales. El oligohidramnios secundario ocasiona deformaciones del feto, por la constricción a que lo somete en el útero. Además de hipoplasia pulmonar, hay deformidades de tipo varo de las extremidades inferiores, piel redundante a modo de guantes en las manos y cara aplanada (facies de Potter).

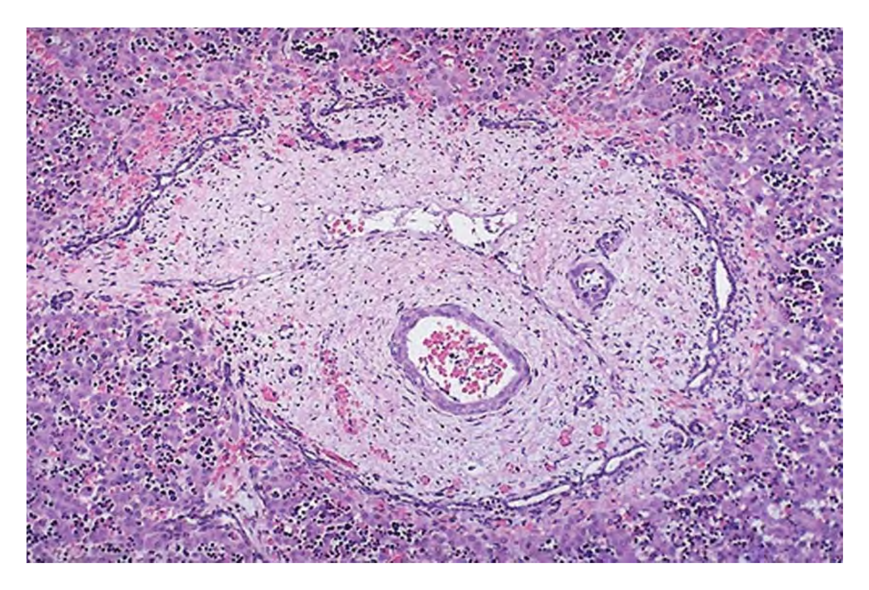


FIGURA 10-24 Poliquistosis renal autosómica recesiva, vista microscópica

Es característica de la PRAR la aparición de fibrosis hepática congénita, que se manifiesta como regiones portales expandidas con fibrosis colágena y proliferación de conductos biliares de disposición radial, tal como se muestra aquí. El parénquima hepático normal circundante contiene islas de hematopoyesis extramedular, que es propia del hígado fetal durante el segundo y tercer trimestres. Si el paciente sobrevive, pueden aparecer hipertensión portal y esplenomegalia en la infancia.

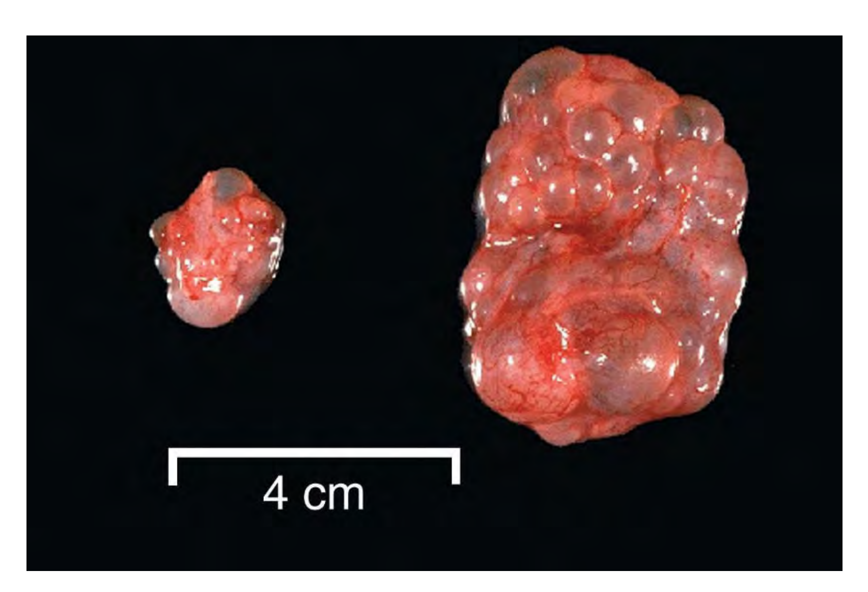


FIGURA 10-25 Displasia renal multiquística, vista macroscópica

La displasia renal multiquística (o riñón displásico multiquístico, o displasia quística renal) debe distinguirse de la PRAR, ya que puede darse esporádicamente sin un patrón de herencia definido, y es más común que la PRAR. Puede ser parte de un síndrome, como el de Meckel-Gruber. Muchos casos se asocian a otras anomalías de las vías urinarias, como obstrucción ureteropélvica, agenesia ureteral o atresia. Los quistes son más grandes que los de la PRAR y de tamaño variable. Con frecuencia el riñón displásico multiquístico es unilateral. Si es bilateral, a menudo hay asimetría, como ocurre en este caso, y puede producirse oligohidramnios con sus complicaciones, al igual que en la PRAR.

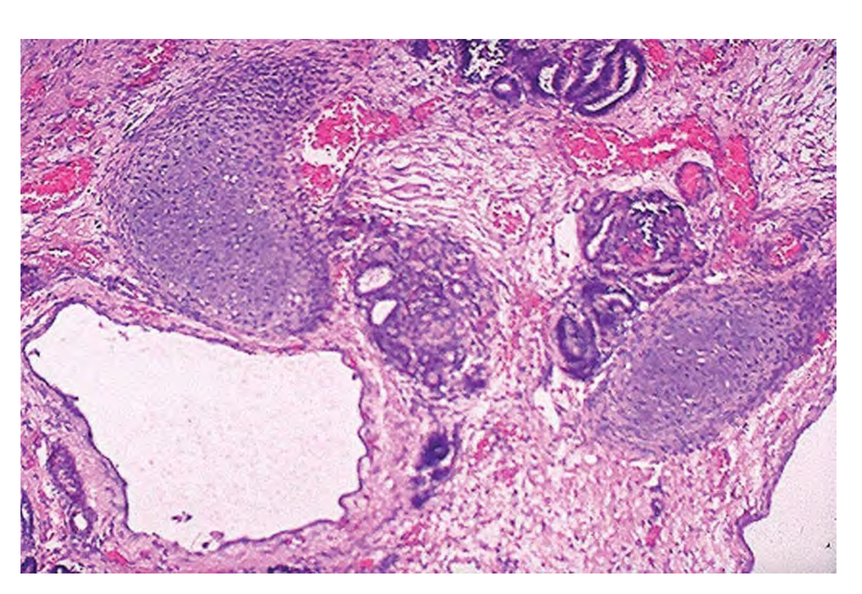


FIGURA 10-26 Displasia renal multiquística, vista microscópica

La displasia, en términos pediátricos, implica el desarrollo desorganizado de un órgano, no un precursor epitelial de neoplasia. Esto puede comprobarse en este parénquima renal compuesto de canales vasculares irregulares, islas de cartílago, mesénquima indiferenciado y dúctulos colectores inmaduros dispersos en una estroma fibrosa con quistes. También hay una organización lobular anormal. Si el proceso es unilateral, o afecta sólo a una parte del riñón, la hiperplasia compensatoria del tejido renal restante hace que haya capacidad de reserva renal suficiente para que la función renal sea adecuada y el individuo tenga una vida normal. De hecho, una persona puede sobrevivir con tan sólo la mitad de un riñón normal.

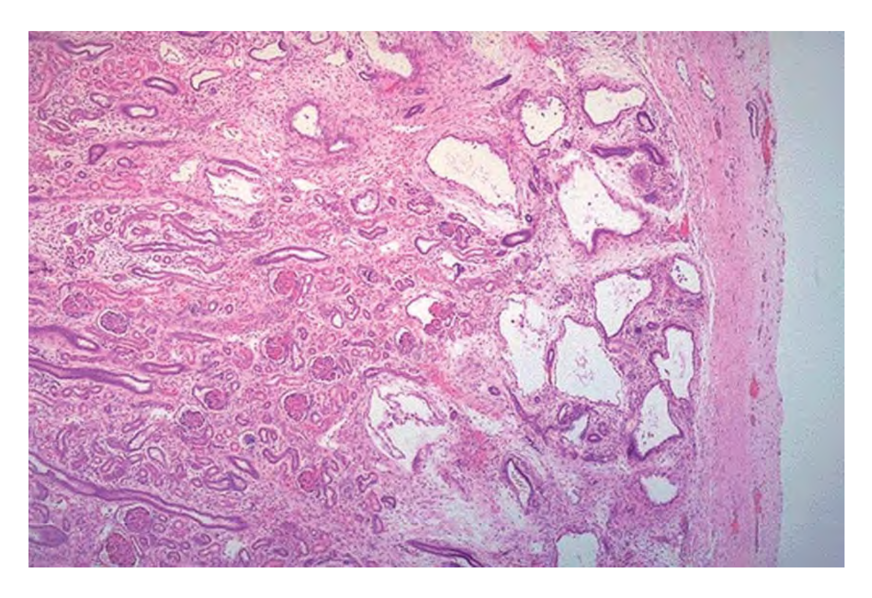


FIGURA 10-27 Obstrucción congénita de la vía urinaria con cambios quísticos, vista microscópica

La obstrucción de la vía urinaria *in utero* puede producir cambios quísticos renales, además de hidronefrosis. Los quistes aparecen cerca de la zona nefrogénica, ya que los glomérulos en desarrollo son más sensibles al aumento de la presión. De este modo se desarrollan los quistes corticales, como los mostrados en este caso. Las válvulas de la uretra posterior (en los varones) y la atresia uretral (en ambos sexos) son causas de obstrucción congénita de la vía urinaria.
La obstrucción por debajo de la vejiga urinaria se manifiesta por aumento de tamaño de la vejiga en la ecografía, y la disminución (o ausencia) de la producción de orina fetal produce oligohidramnios (o anhidramnios), con reducción del líquido amniótico.

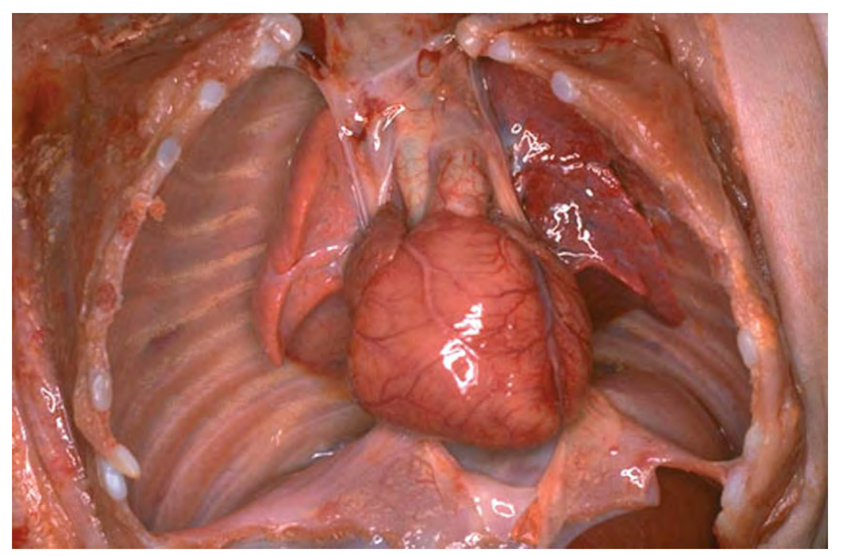


FIGURA 10-28 Hipoplasia pulmonar, vista macroscópica

Las enfermedades renales congénitas o las anomalías del flujo de las vías urinarias producen oligohidramnios, que constriñen el desarrollo de los pulmones *in utero*, dando lugar a hipoplasia pulmonar. La ecografía pondrá de manifiesto oligohidramnios pronunciado, ya que la orina fetal es responsable de la mayor parte del volumen del líquido amniótico. En esta imagen de autopsia, con la cavidad torácica abierta, se muestra un corazón de tamaño normal, pero los pulmones son muy pequeños y este hecho constituye el paso limitante para sobrevivir tras el nacimiento. Otro rasgo de la secuencia de oligohidramnios es la facies de Potter, con la nariz aplanada y surcos infraorbitarios prominentes. Las deformidades de las extremidades son comunes, con pie equinovaro y contracturas articulares.

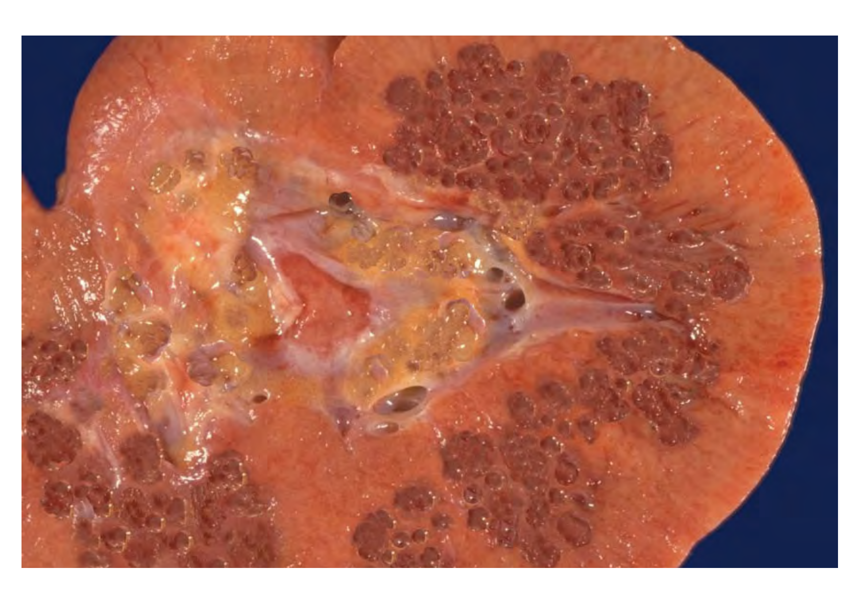


FIGURA 10-29 Riñón con médula en esponja, vista macroscópica

Obsérvense, en esta médula renal, los quistes de 1 a 7 mm, generados por la dilatación no progresiva de la porción distal de los conductos colectores y los túbulos en las papilas renales. La mayoría de los casos son bilaterales y se descubren incidentalmente en los estudios de imagen. La función renal es habitualmente normal, ya que la corteza está respetada. Sin embargo, hasta el 20% de los casos de riñón con médula en esponja pueden complicarse con la formación de cálculos renales, que predisponen a la infección (pielonefritis) y la hematuria en los individuos de mediana edad. Algunos casos se asocian al síndrome de Marfan, el síndrome de Ehlers-Danlos o la enfermedad de Caroli.

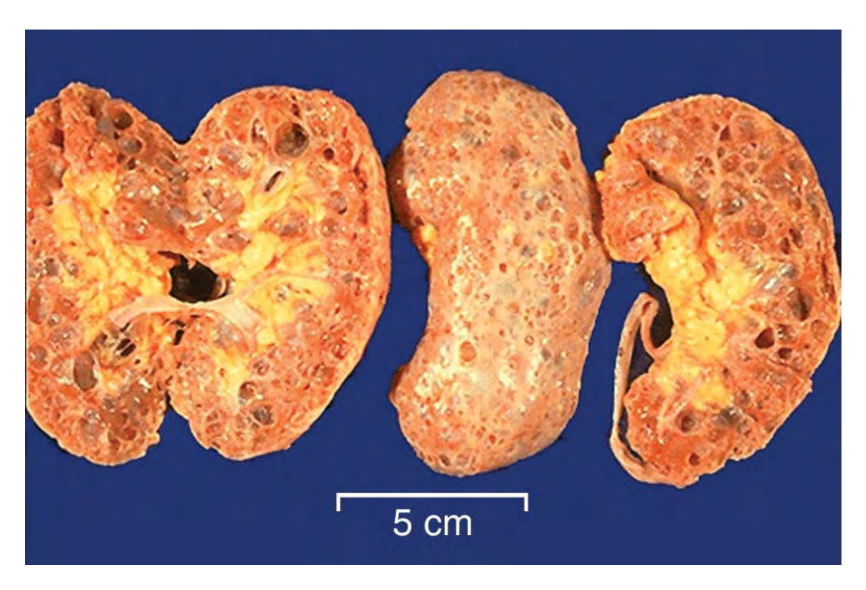


FIGURA 10-30 Poliquistosis renal adquirida, vista macroscópica

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) sometidos a hemodiálisis durante muchos años desarrollan múltiples quistes en la corteza renal. Esto es probablemente secundario a obstrucción por fibrosis intersticial progresiva en las nefropatías terminales. Estos quistes son más numerosos que los quistes renales simples habituales, pero en general menos numerosos que los quistes de la PRAD. Los riñones con poliquistosis inducida por diálisis no suelen estar tan aumentados de tamaño como los de la PRAD, pues se sobreañaden a una nefropatía crónica. Puede haber hemorragia en el interior de los quistes. Hay un riesgo aumentado de desarrollar carcinoma de células renales.

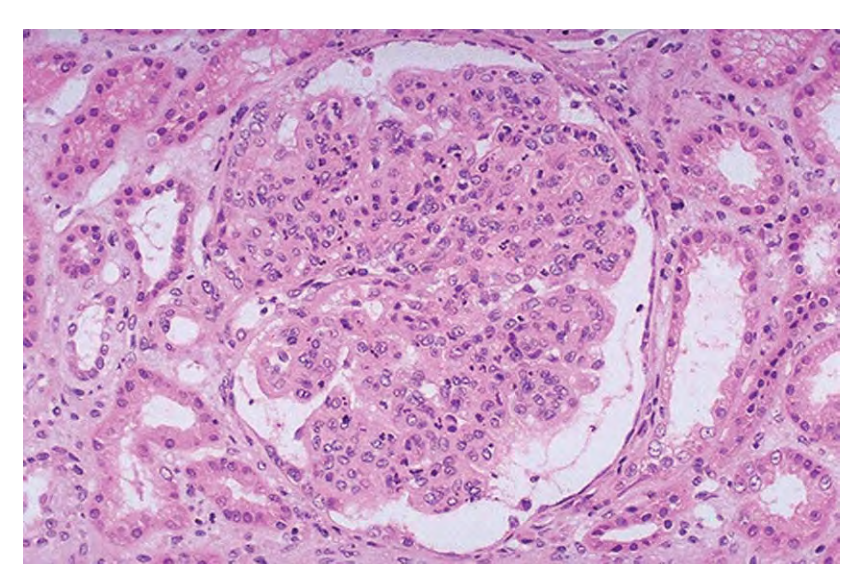


FIGURA 10-31 Glomerulonefritis postinfecciosa, vista microscópica

Este glomérulo es hipercelular, con numerosas células inflamatorias, y las asas capilares están pobremente definidas. Este tipo de glomerulonefritis (GN) aguda proliferativa se denomina GN *postinfecciosa*, pero es más conocida como GN *postestreptocócica*, ya que históricamente la mayoría de los casos se producían tras una faringitis estreptocócica (una cepa bacteriana diferente de la que produce la fiebre reumática aguda). Otras infecciones asociadas son la endocarditis estafilocócica, la neumonía neumocócica, la hepatitis B o C, la infección por VIH y la malaria. El agente infeccioso induce una respuesta inmune con anticuerpos que tienen reacción cruzada con antígenos glomerulares o provocan la formación de complejos antígeno-anticuerpo, con depósitos glomerulares de los mismos.

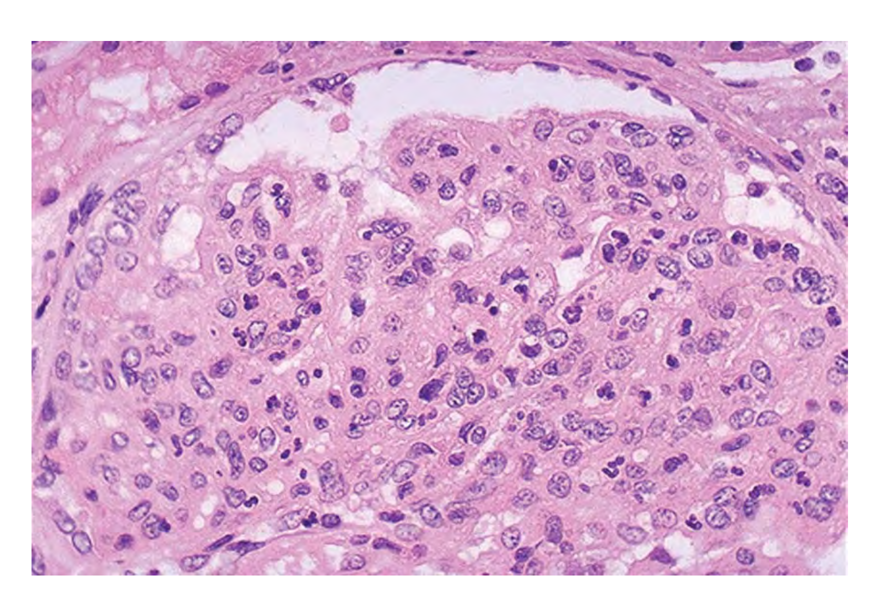


FIGURA 10-32 Glomerulonefritis postinfecciosa, vista microscópica

A gran aumento, la hipercelularidad de la glomerulonefritis postinfecciosa se debe al aumento del número de células epiteliales, endoteliales y mesangiales, así como de neutrófilos que infiltran las asas capilares y la vecindad de las mismas. Esta enfermedad puede presentarse de 1 a 4 semanas tras la recuperación de una infección por ciertas cepas (nefritogénicas) de estreptococos β-hemolíticos del grupo A que afectan a la faringe (faringitis estreptocócica) o la piel (impétigo). Estos pacientes suelen tener elevaciones de los títulos de antiestreptolisina O (ASO), anti-ADNasa B o antihialuronidasa. Los pacientes pueden tener hematuria microscópica, proteinuria leve e hipertensión leve o moderada.

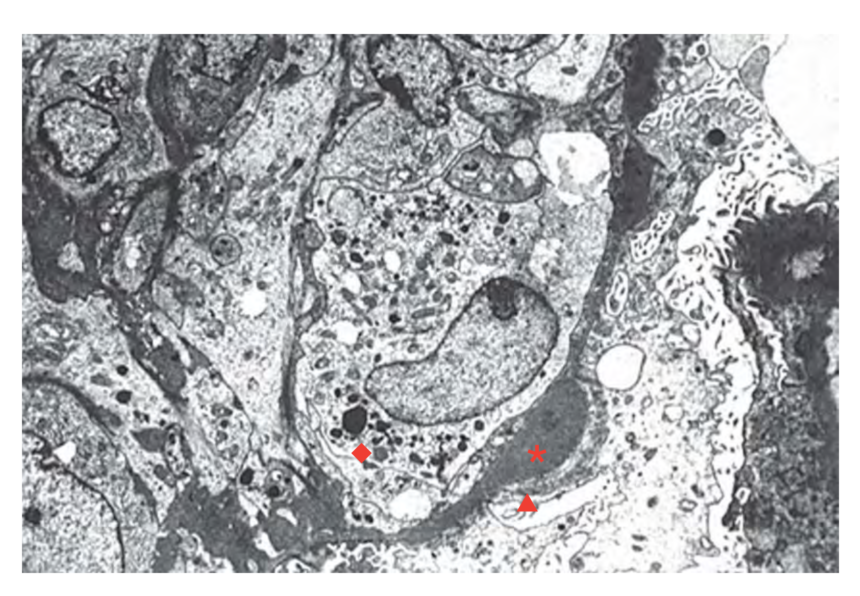


FIGURA 10-33 Glomerulonefritis postinfecciosa, microscopia electrónica

Estos depósitos inmunes, con un patrón granular irregular, consisten principalmente en inmunoglobulina G (IgG), IgM y C3, tal como se demuestra por inmunofluorescencia. Aquí se comprueba su localización predominantemente subepitelial mediante microscopia electrónica. Hay «jorobas» subepiteliales electrón-densas (*) por encima de la membrana basal y por debajo de los pedicelos (▲) de los podocitos. La luz capilar está ocupada por un leucocito con múltiples gránulos citoplasmáticos (◆). Más del 95% de los niños con esta enfermedad se recuperan, pero una minoría puede evolucionar a glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP). Cerca del 40% de los adultos con este proceso desarrollan nefropatía crónica.

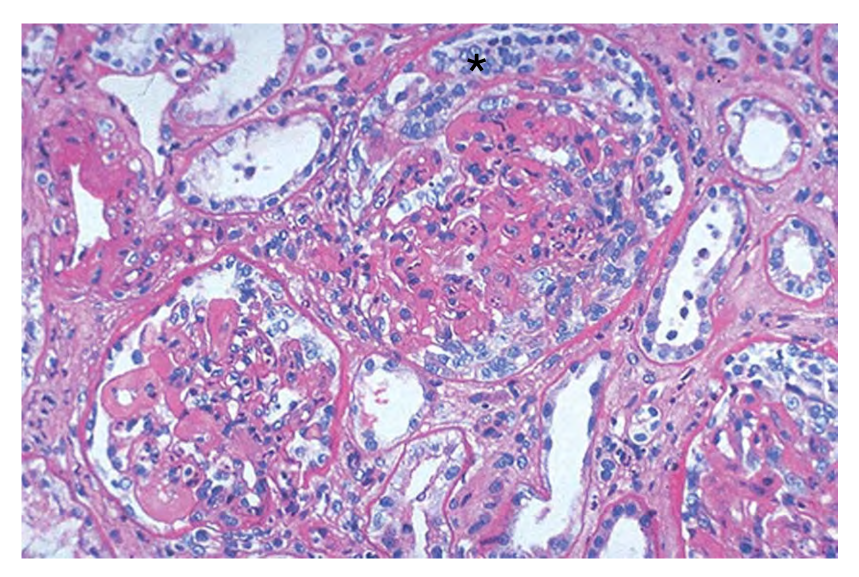


FIGURA 10-34 Glomerulonefritis rápidamente progresiva, vista microscópica

Aquí se ven, en tres glomérulos, medias lunas (*) formadas por la proliferación de células epiteliales. La glomerulonefritis con formación de medias lunas se conoce como *glomerulonefritis rápidamente progresiva* (GNRP), ya que esta enfermedad tiene un curso fulminante. La GNRP puede ser idiopática o secundaria a anticuerpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG) como en el síndrome de Goodpasture (tipo 1), depósitos de inmunocomplejos en enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES) o la GN postinfecciosa (tipo 2), y diversos tipos de vasculitis (tipo 3), en particular formas «pauciinmunes». Obsérvese, en la parte inferior izquierda del glomérulo, que las asas capilares se encuentran muy engrosadas (se trata de la denominada lesión en asa de alambre de la nefritis lúpica).

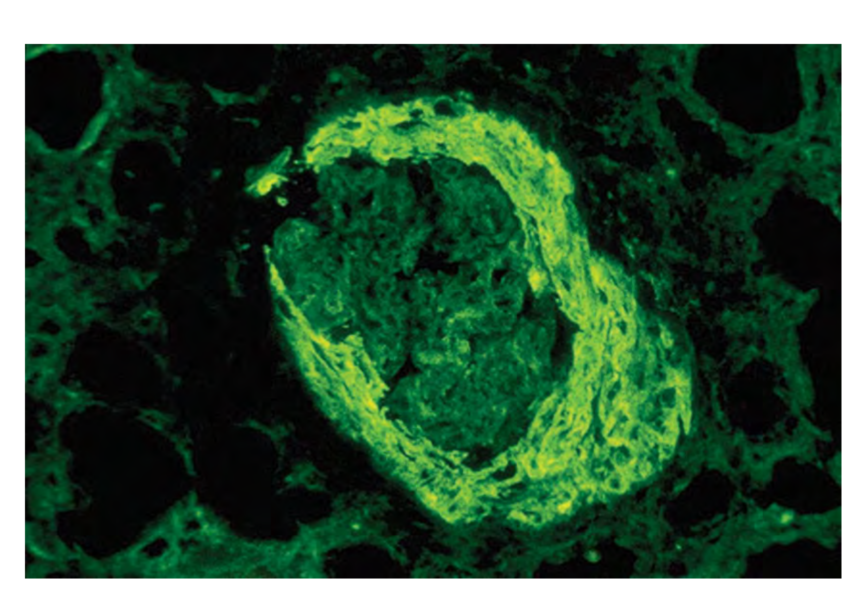


FIGURA 10-35 Glomerulonefritis rápidamente progresiva, inmunofluorescencia

Este glomérulo pone de manifiesto inmunofluorescencia verde brillante con anticuerpos antifibrinógeno. En la GNRP, la lesión glomerular es tan grave que el fibrinógeno se filtra al espacio de Bowman, estimulando la proliferación de las células epiteliales y la formación de medias lunas. Los pacientes suelen desarrollar la GNRP en pocos días. Las manifestaciones clínicas son hematuria, proteinuria moderada o grave, edema e hipertensión. La hemoptisis es característica de los pacientes con síndrome de Goodpasture, en los que también se detectan anticuerpos circulantes anti-MBG. Los pacientes con una vasculitis sistémica, como la poliangeítis microscópica, pueden tener anticuerpos circulantes anticitoplasma de neutrófilo.

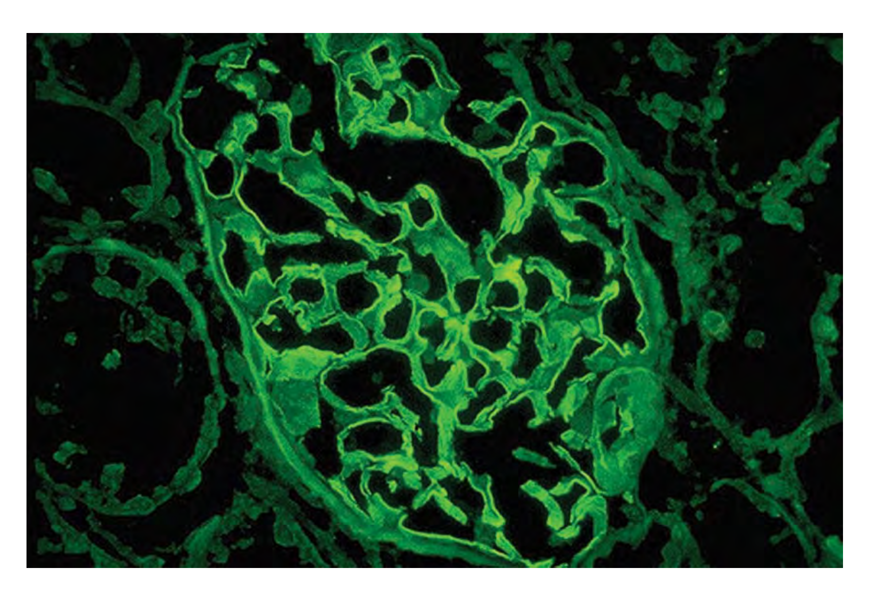


FIGURA 10-36 Glomerulonefritis rápidamente progresiva, inmunofluorescencia

Hay positividad verde brillante con anticuerpo anti-IgG, con un patrón difuso y lineal, que es característico de la GNRP y está causado por anticuerpos circulantes anti-MBG en el síndrome de Goodpasture. El anticuerpo está dirigido contra el dominio no colágeno de la cadena α_3 del colágeno de tipo IV. Esto da lugar a una reacción de hipersensibilidad de tipo II. Los pacientes con GNRP presentan aumentos rápidos del nitrógeno ureico y la creatinina en el suero, disminución del volumen de orina y presencia de hematíes y cilindros hemáticos en el sedimento urinario. Es característica del síndrome nefrítico la combinación de oliguria e hipertensión con la presencia de hematíes dismórficos y cilindros hemáticos en la orina.

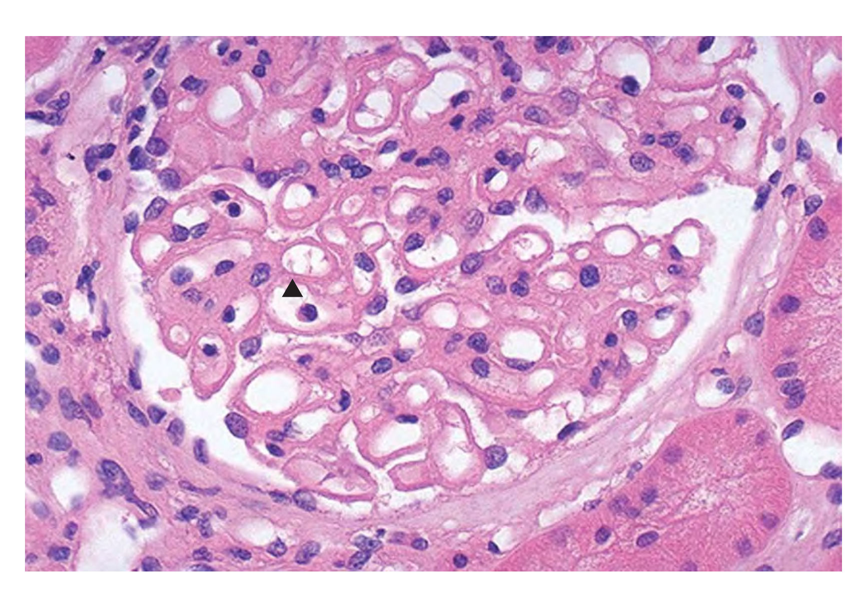


FIGURA 10-37 Glomerulonefritis membranosa, vista microscópica

Estas asas capilares (▲) están engrosadas de forma difusa y son prominentes, pero la celularidad glomerular global no se encuentra aumentada. La GN membranosa es la causa más corriente de síndrome nefrótico en el adulto. El síndrome nefrótico se define como más de 3,5 g de proteína en la orina (principalmente albúmina) por día y por 1,62 m^2 de área corporal. En el síndrome nefrótico puro no suele haber hematíes en la orina. Algunos casos de GN membranosa son secundarios a un proceso subyacente, como infección crónica (p. ej., hepatitis B o C), carcinoma o lupus eritematoso diseminado, o a fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, muchos casos de GN membranosa son idiopáticos. Este patrón es similar al de la nefritis experimental de Heymann.

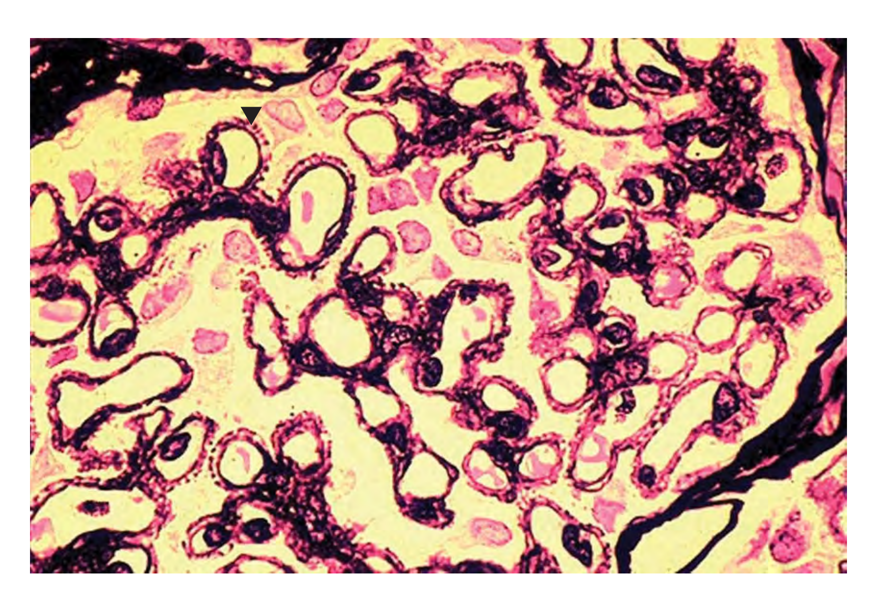


FIGURA 10-38 Glomerulonefritis membranosa, vista microscópica

La tinción de plata de Jones de este glomérulo hace destacar en negro las membranas basales, ricas en proteínas, de las asas capilares. En la GN membranosa, las asas capilares presentan «espículas» (▼) características, visibles aquí como pequeñas proyecciones de membrana basal teñida de negro. Los inmunocomplejos, no detectados por la tinción de Jones, se sitúan entre las espículas negras. La pérdida de proteínas anticoagulantes en la nefrosis predispone a la trombosis, incluyendo la trombosis de la vena renal. En el síndrome nefrótico, el análisis de orina puede poner de manifiesto lipiduria y proteinuria, en tanto que los lípidos en sangre (colesterol y triglicéridos) se hallan aumentados.

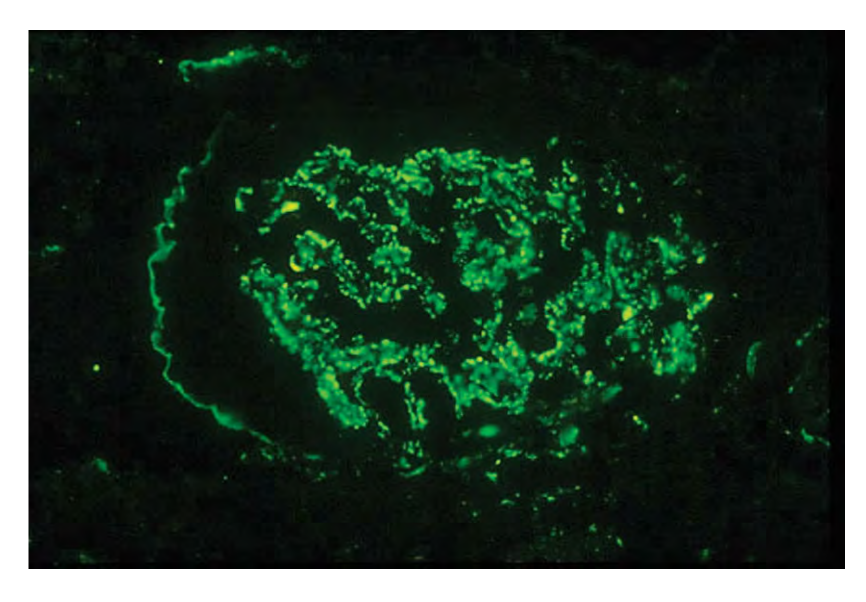


FIGURA 10-39 Glomerulonefritis membranosa, microscopia electrónica

Este patrón de inmunofluorescencia es granular, como consecuencia del depósito irregular de inmunocomplejos en la membrana basal de las asas capilares glomerulares. Pueden emplearse varios anticuerpos marcados con fluoresceína, como los dirigidos contra las inmunoglobulinas o componentes del complemento, que habitualmente forman parte de los inmunocomplejos. El inicio de la GN membranosa es con frecuencia gradual, siendo el síndrome nefrótico una forma probable de presentación. Algunos pacientes pueden tener hipertensión; la hematuria es menos frecuente. Aproximadamente el 10% de los pacientes desarrollan IRC en un período de 10 años.

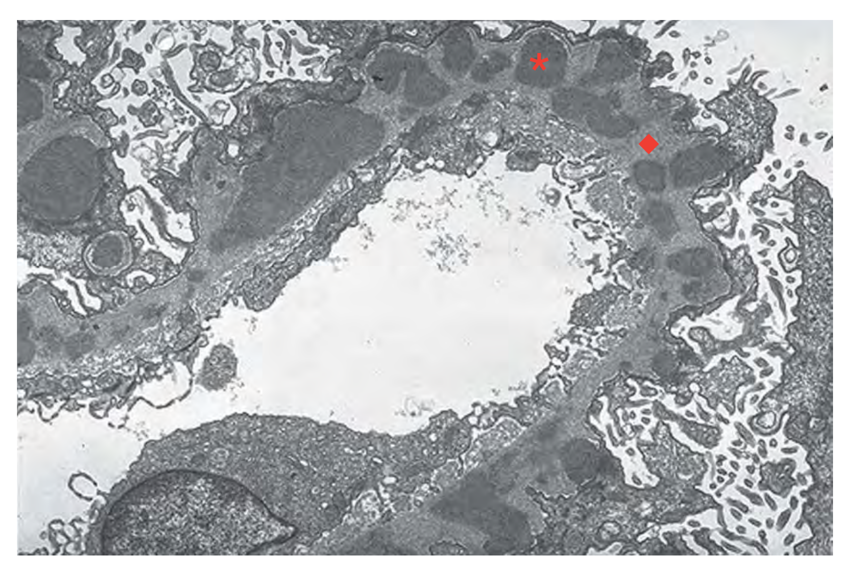


FIGURA 10-40 Glomerulonefritis membranosa, microscopia electrónica

En la GN membranosa, la microscopia electrónica pone de manifiesto oscuros depósitos inmunes electrón-densos (*) situados en el interior de las gruesas membranas basales de los capilares. Las «espículas» visibles con la tinción de plata corresponden aquí a las áreas más claras (◆), y representan el aumento de matriz de membrana basal entre los depósitos inmunes, de aspecto más oscuro. La pérdida de la función de la membrana basal produce proteinuria, que a menudo es «selectiva», ya que se pierden principalmente proteínas de bajo peso molecular, como la albúmina.

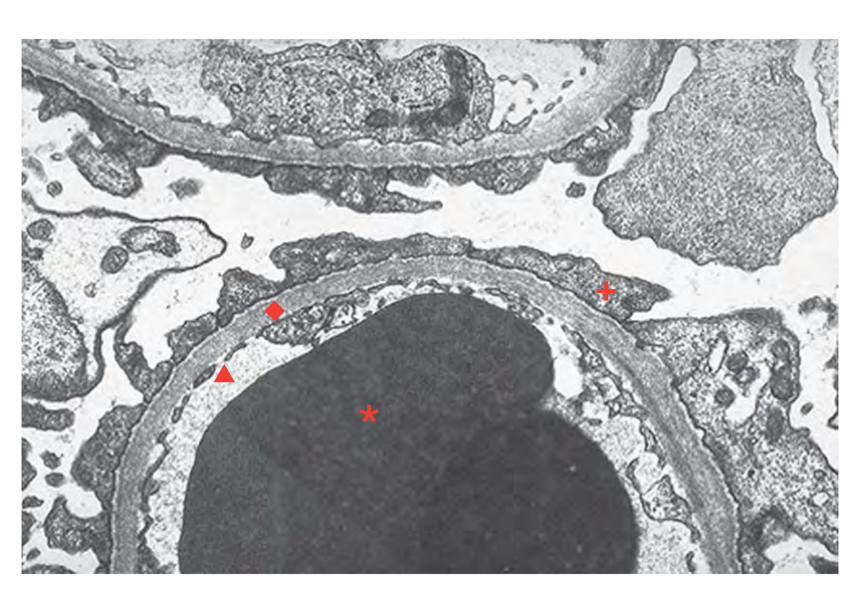


FIGURA 10-41 Enfermedad con cambios mínimos, microscopia electrónica

A la microscopia óptica el glomérulo es normal, con enfermedad con cambios mínimos (ECM), que es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en los niños. En esta micrografía electrónica, el asa capilar inferior contiene dos hematíes electrón-densos (*) en estrecha aposición. Hay endotelio fenestrado normal (▲) y las membranas basales (◆) son normales en grosor, sin depósitos inmunes. Sin embargo, están borrados los pedicelos y hay fusión de los podocitos (+), lo que provoca la desaparición de la función de barrera y la consiguiente pérdida selectiva de albúmina, con proteinuria y, a menudo, el síndrome nefrótico. La mayoría de los pacientes se recuperan completamente tras un ciclo de tratamiento con corticosteroides.

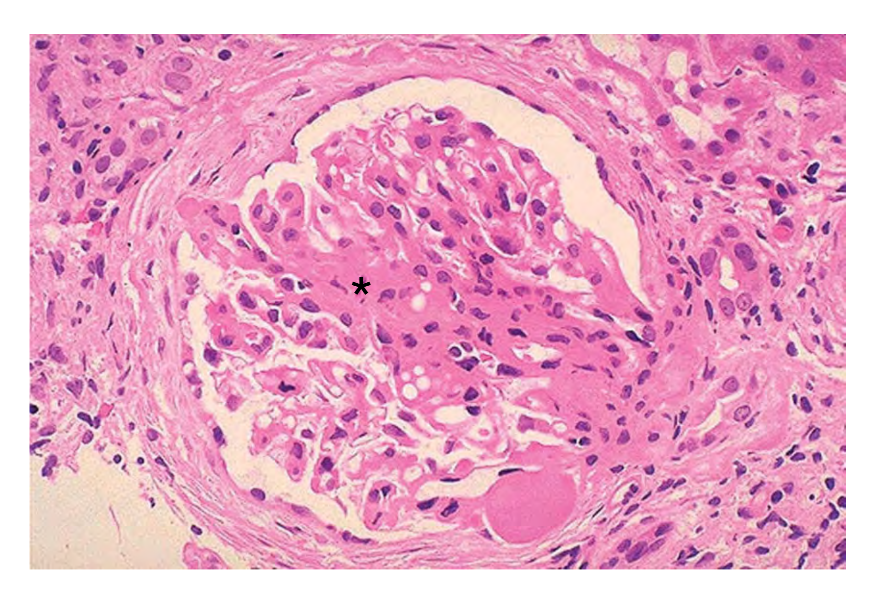


FIGURA 10-42 Glomerulosclerosis focal y segmentaria, vista microscópica

Un área de esclerosis colágena (*) recorre el segmento medio de este glomérulo. La biopsia puso de manifiesto la focalidad del proceso, con afectación de sólo 3 de los 10 glomérulos presentes en la muestra. A diferencia de la ECM, los pacientes con glomerulosclerosis focal y segmentaria (GSFS) suelen tener una respuesta pobre al tratamiento con corticoides, con proteinuria no selectiva (además de la albúmina, la orina contiene otras proteínas), hematuria y progresión a IRC. La GSFS puede representar el extremo opuesto de la ECM, ya que más de la mitad de los pacientes con GSFS progresan a IRC en un plazo de 10 años.

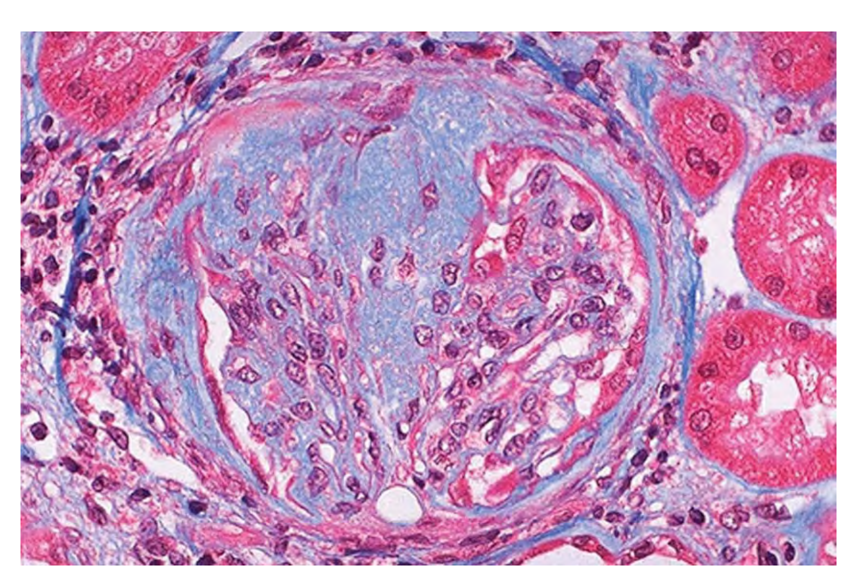


FIGURA 10-43 Glomerulosclerosis focal y segmentaria, vista microscópica

Esta tinción de tricrómico de un glomérulo en un paciente con GSFS pone de manifiesto depósitos de colágeno de color azul. La GSFS es responsable de aproximadamente una sexta parte de los casos de síndrome nefrótico en los adultos y los niños. Esta enfermedad es focal (afecta a algunos glomérulos) y segmentaria (afecta a parte del glomérulo). Los pacientes pueden presentarse con el síndrome nefrótico o el síndrome nefrítico. En algunos casos, un gen *NPHS1* mutado produce nefrina anormal y, en otros, el gen *NPHS2* mutado produce podocina anormal. Ambas proteínas son componentes del diafragma situado entre los pedicelos. Es frecuente la recidiva de la GSFS tras el trasplante.

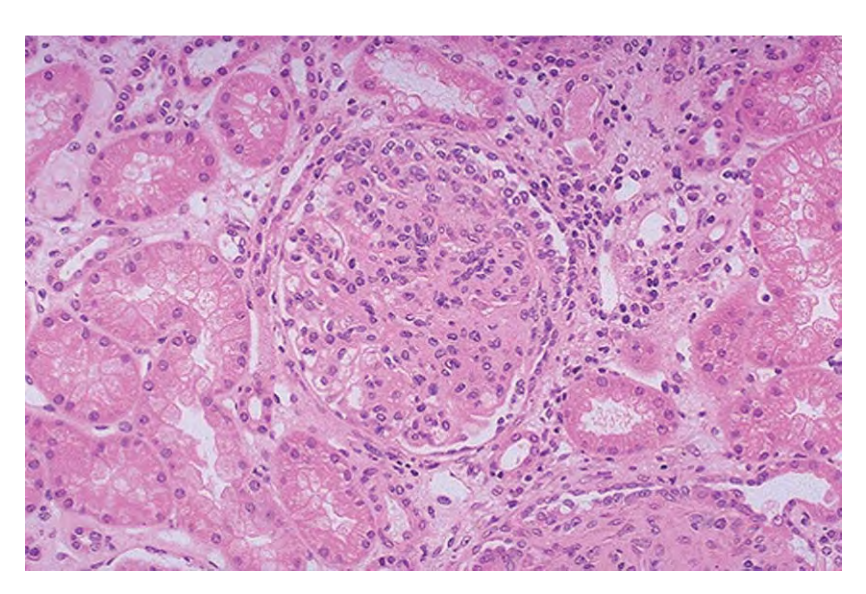


FIGURA 10-44 Glomerulonefritis membranoproliferativa, vista microscópica

Este glomérulo tiene un aumento global de la celularidad, principalmente mesangial. La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), como la GN membranosa, puede ser *secundaria* y aparecer tras infecciones como la hepatitis B o C, neoplasias malignas o enfermedades por inmunocomplejos como el LES. Sin embargo, la mayoría de los casos de GNMP son idiopáticos. La GNMP se divide en los tipos I y II, de acuerdo con los hallazgos patológicos. Por microscopia óptica, los dos tipos son similares, con proliferación mesangial, aumento de la matriz mesangial, acentuación de la arquitectura lobulillar y aumento de los leucocitos. Es frecuente la recidiva de la GNMP tras el trasplante renal.

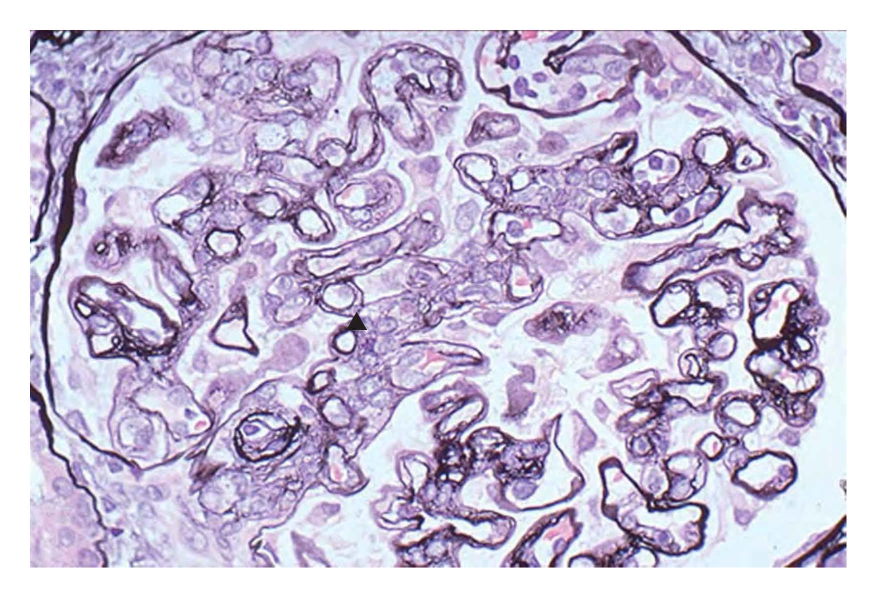


FIGURA 10-45 Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I, vista microscópica

La tinción de plata de Jones pone de manifiesto un doble contorno (▲) en muchas membranas basales, o las «vías de tranvía» que son características de la GNMP tipo I y se producen por reduplicación de la membrana basal. Esta enfermedad es consecuencia del depósito subendotelial de inmunocomplejos tras la activación de las vías clásica y alternativa del complemento, pero los antígenos que desencadenan este proceso a menudo son desconocidos; la infección por el virus de la hepatitis B o C puede ser responsable de algunos casos. El tipo I constituye dos tercios de los casos de GNMP. La mayoría de los pacientes se presentan con el síndrome nefrótico, pero puede haber un patrón nefrítico o incluso una GNRP. Aproximadamente la mitad de los pacientes desarrollan IRC en un plazo de 10 años.

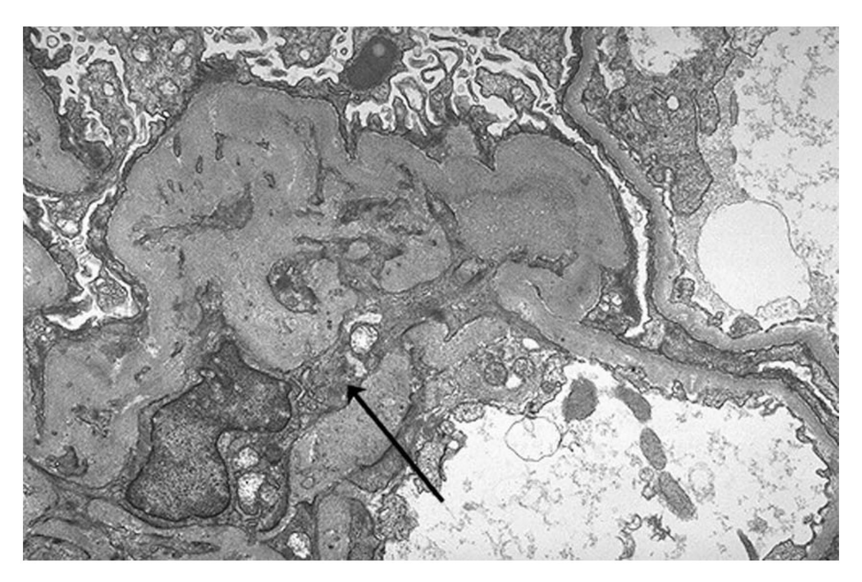


FIGURA 10-46 Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I, microscopia electrónica

En la zona central izquierda de la imagen se observa cómo una célula mesangial introduce su citoplasma *(flecha)* en la membrana basal, provocando la partición y reduplicación de la misma, que se apila sobre el citoplasma mesangial. Los cambios ultraestructurales característicos se producen cuando la célula mesangial (que tiene una función similar a la de los macrófagos) intenta fagocitar los depósitos inmunes subendoteliales, pero provoca la desorganización completa de la MBG en el intento. La GNMP tipo I secundaria puede ser una complicación del LES, la infección por el virus de la hepatitis B o C con crioglobulinemia, la endocarditis infecciosa, la infección por VIH, los linfomas no hodgkinianos y las leucemias, las deficiencias hereditarias del complemento y la deficiencia de α_1-antitripsina.

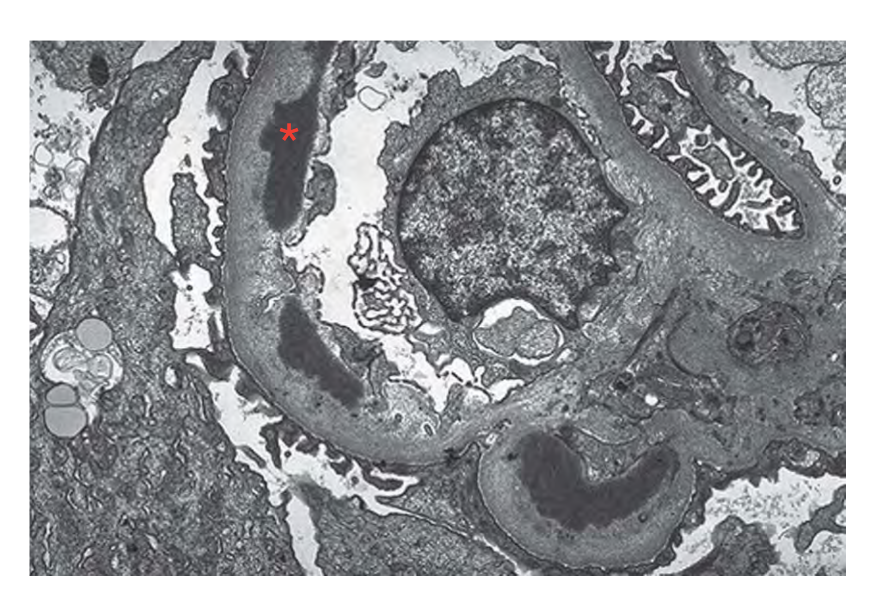


FIGURA 10-47 Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II, microscopia electrónica

Estos depósitos densos (*) de la membrana basal son característicos de la GNMP tipo II (enfermedad por «depósitos densos»). Los depósitos densos de la membrana basal a menudo coalescen y forman masas entrelazadas. Los depósitos se producen por la activación de la vía alternativa del complemento, que se manifiesta por una reducción de C3 en el suero, con valores normales de C1 y C4.
Los pacientes con GNMP tipo II con frecuencia tienen factor nefritogénico C3 circulante (C3NeF).

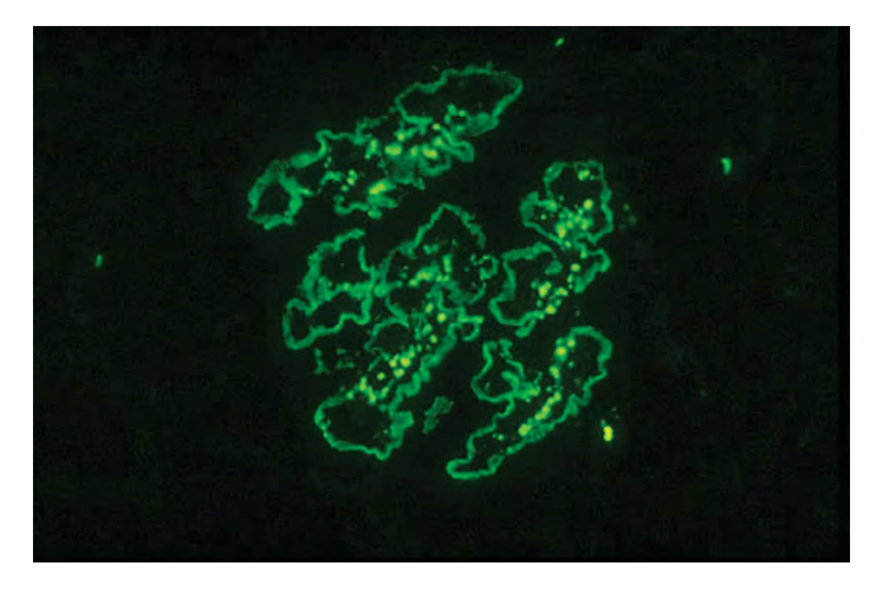


FIGURA 10-48 Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II, inmunofluorescencia

La inmunofluorescencia con anticuerpos anti-C3 pone de manifiesto depósitos intramembranosos brillantes e irregulares, entre granulares y lineales, dispersos a lo largo de las paredes de los capilares y el mesangio. Estos depósitos son característicos de la GNMP tipo II. Los pacientes con frecuencia presentan el síndrome nefrítico. El raro proceso denominado *lipodistrofia parcial con actividad C3NeF* puede acompañarse de una GNMP tipo II.

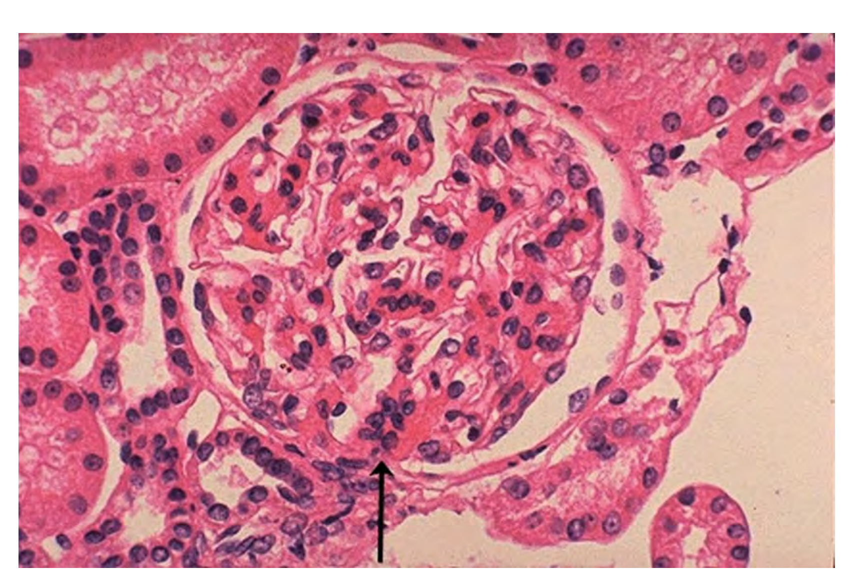


FIGURA 10-49 Nefropatía IgA, vista microscópica

La IgA se deposita principalmente en el mesangio, en el que luego se incrementa la celularidad mesangial, tal como señala la flecha. Los pacientes con nefropatía IgA (enfermedad de Berger) son habitualmente hombres jóvenes con hematuria tras una infección respiratoria, gastrointestinal o de vías urinarias. A menudo hay proteinuria, a veces lo suficientemente grave como para ser catalogada de síndrome nefrótico. En la patogenia está implicada una desregulación inmunológica, con aumento de la producción o disminución de la eliminación de IgA, y hay una tendencia familiar asociada a ciertos tipos HLA. Algunos casos se dan en pacientes con celiaquía y otros en enfermos con hepatopatía crónica, por eliminación disminuida de IgA. La nefropatía IgA se ha convertido en la forma más común de glomerulonefritis.

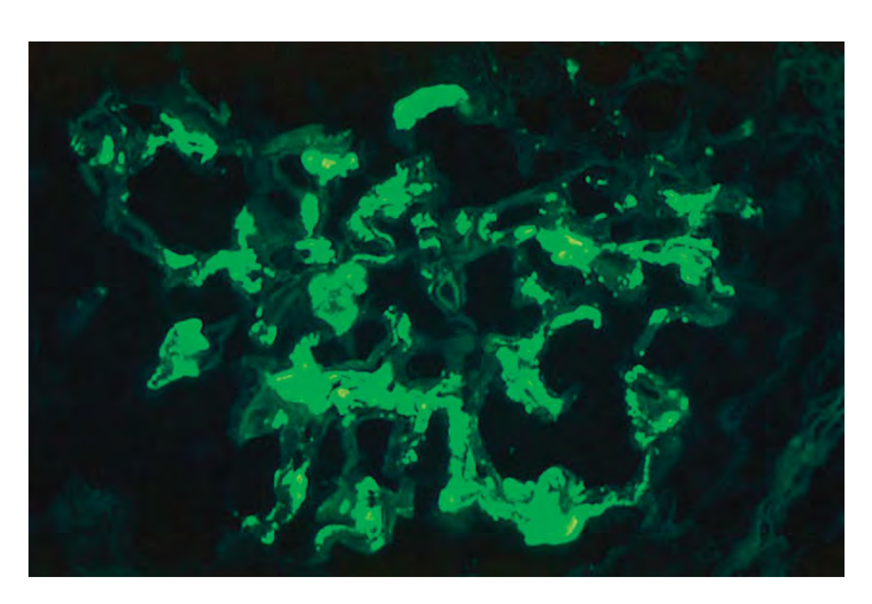


FIGURA 10-50 Nefropatía IgA, inmunofluorescencia

Obsérvese este patrón de tinción mesangial con anticuerpos anti-IgA (de la subclase IgA1), que a menudo se acompañan de depósitos de C3. Esta enfermedad con frecuencia tiende a ser leve, pero recidivante, y la función renal sigue siendo normal durante años. Entre un cuarto y la mitad de los pacientes desarrollan IRC en un plazo de 20 años. Los pacientes de más edad con nefropatía IgA tienden a tener hipertensión, o proteinuria grave, y suelen presentar un pronóstico peor, con progresión más precoz a IRC. La nefropatía IgA raramente se presenta como GNRP. Algunos casos en niños son una manifestación de la enfermedad sistémica denominada púrpura de Henoch-Schönlein.

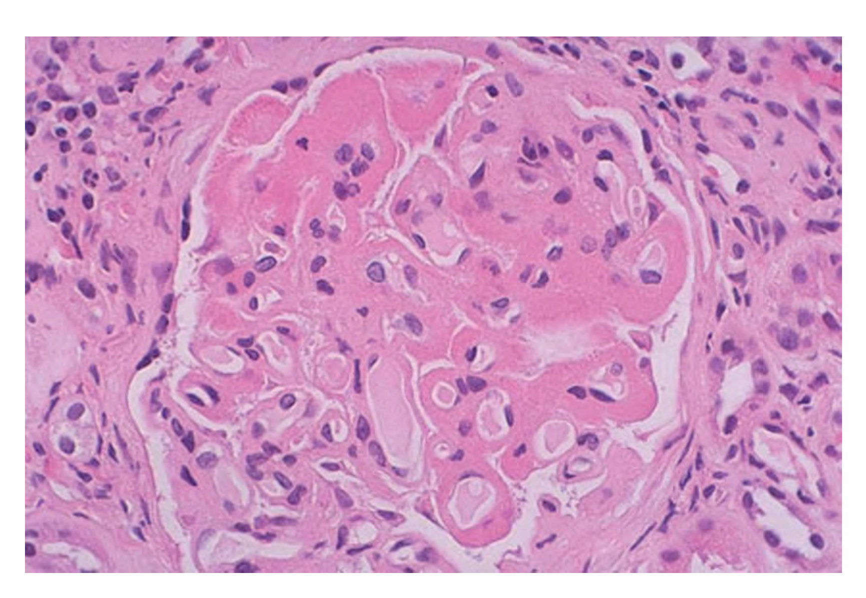


FIGURA 10-51 Glomerulonefritis proliferativa focal, vista microscópica

La glomerulonefritis proliferativa puede afectar a tan sólo una parte de algunos glomérulos. Puede ser idiopática o asociarse a una vasculitis subyacente, LES, síndrome de Goodpasture, nefropatía IgA o infección. Las alteraciones glomerulares son comunes en el LES, y esta nefritis lúpica puede tener muchas manifestaciones morfológicas en la biopsia renal. En general, a más depósitos de inmunocomplejos y más proliferación celular, más grave será la enfermedad. En este caso hay depósitos extensos de inmunocomplejos en las asas engrosadas de los capilares glomerulares, proporcionando un aspecto en asa de alambre. Sin embargo, una parte del glomérulo permanece intacta.

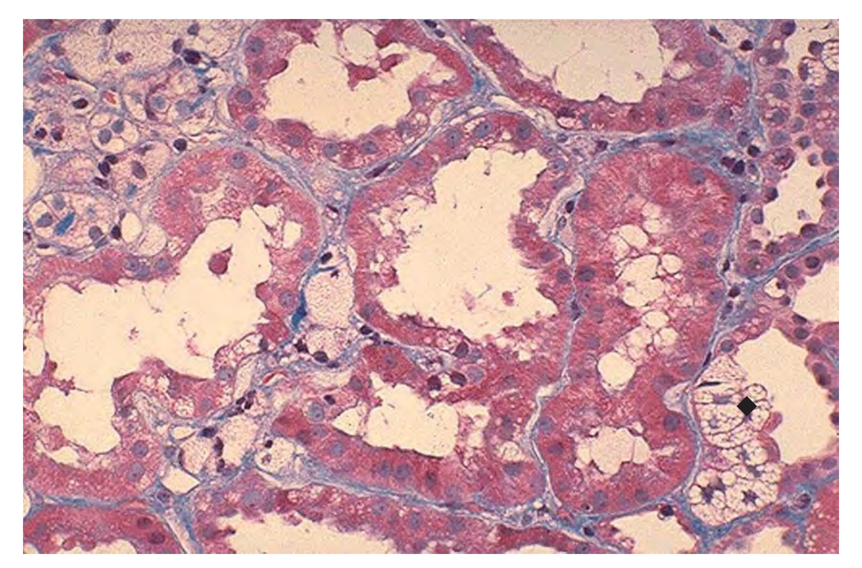
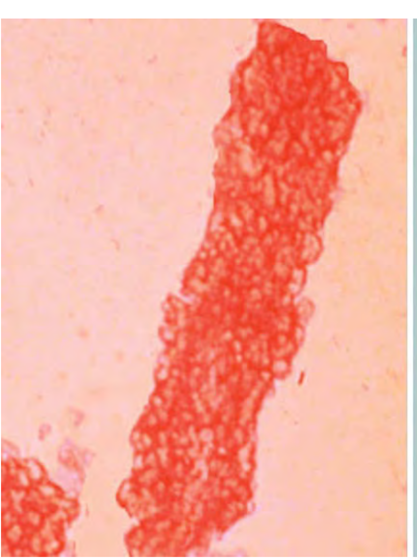


FIGURA 10-52 Síndrome de Alport, vista microscópica

Esta enfermedad es una forma de nefritis hereditaria que se acompaña de sordera sensorial y problemas oculares como dislocación del cristalino, cataratas y distrofia de la córnea. Los varones se ven afectados con más frecuencia y más gravedad, puesto que algunos casos tienen un patrón de herencia dominante ligado al cromosoma X producido por mutaciones de la cadena α_2 del colágeno tipo IV *(COLA45).* Aunque el inicio de la hematuria o proteinuria tiene lugar en la infancia, la insuficiencia renal es más probable que se instaure en la edad adulta. Las células de los túbulos renales tienen un aspecto espumoso (◆) que se debe a la acumulación de grasas neutras y mucopolisacáridos, que aquí se ven de color rojo pálido con una tinción de grasa. Hay engrosamiento y adelgazamiento con fragmentación de la MBG, en relación con la producción defectuosa de MBG en la forma ligada al cromosoma X.



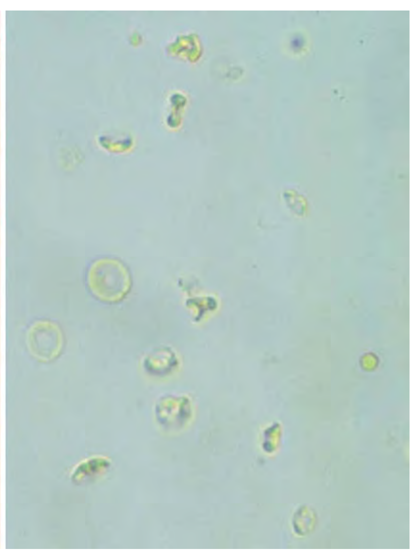


FIGURA 10-53 Hematuria, vista microscópica de la orina

En las nefropatías «nefríticas», en que aparecen hematíes en la orina, pueden identificarse cilindros hemáticos al examinar la orina. Por el contrario, las nefropatías «nefróticas» se caracterizan por la presencia de proteína en la orina. Algunas nefropatías son a la vez nefríticas y nefróticas. A la izquierda se muestra un cilindro hemático que se formó en los túbulos contorneados distales o en los conductos colectores. A la derecha, a gran aumento, se ven hematíes «dismórficos», con formas distorsionadas. La presencia de hematíes dismórficos en la orina sugiere una enfermedad glomerular como la glomerulonefritis. Los hematíes dismórficos tienen formas extrañas como consecuencia de la distorsión que sufren al cruzar las estructuras glomerulares anómalas.

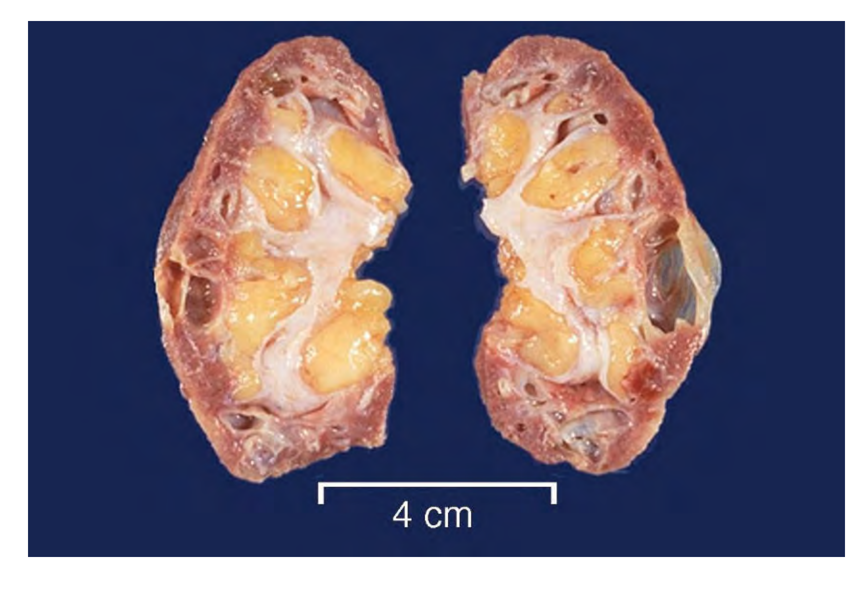


FIGURA 10-54 Glomerulonefritis crónica, vista macroscópica

Aquí está la respuesta a la pregunta de cuál es la causa de muchos casos de IRC. Si falla todo lo demás, se hace el diagnóstico de «glomerulonefritis crónica». En esta imagen de autopsia de un paciente con IRC se observan riñones atróficos, con adelgazamiento de la corteza. Aproximadamente entre un tercio y la mitad de los pacientes con IRC alcanzan la fase terminal de la nefropatía sin signos ni síntomas significativos durante la evolución. Así pues, en la fase terminal no hay rasgos diagnósticos y, por consiguiente, no tiene sentido hacer una biopsia renal. La elevación constante de la creatinina y el nitrógeno ureico en el suero alertan sobre esta progresión. La mayoría de los pacientes también tienen hipertensión. (Aquí también pueden verse algunos quistes simples incidentales.)

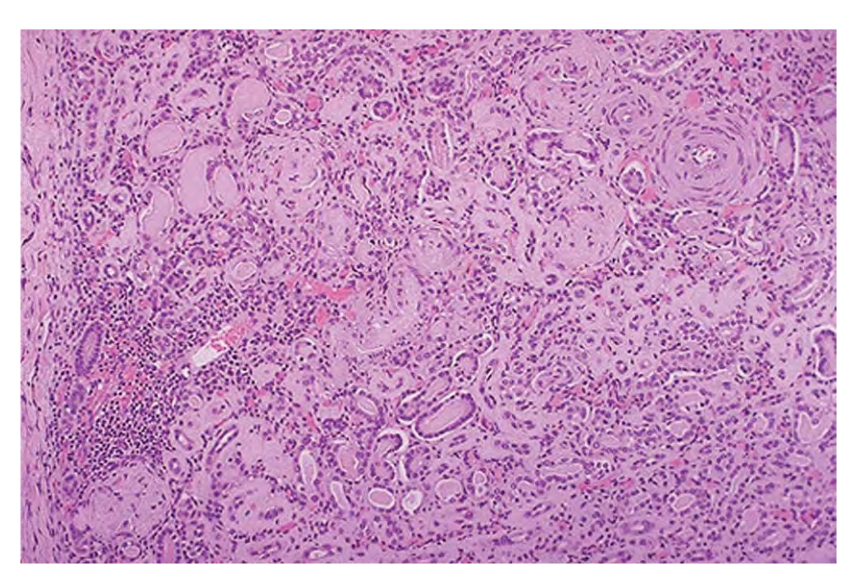


FIGURA 10-55 Nefropatía crónica terminal, vista microscópica

El aspecto microscópico del riñón terminal es similar, independientemente de la causa, razón por la cual la biopsia de un paciente con IRC puede proporcionar muy poca información útil. La corteza está fibrosada y los glomérulos se hallan esclerosados por obliteración hialina, hay infiltrados inflamatorios crónicos diseminados por el intersticio y las arterias están engrosadas. Los túbulos a menudo se encuentran dilatados y ocupados por cilindros rosados que proporcionan un patrón de «tiroidización». Los pacientes sometidos a hemodiálisis pueden tener depósitos extensos de cristales de oxalato de calcio en los túbulos y el intersticio. La disminución del aclaramiento renal de fosfato predispone al hiperparatiroidismo secundario.

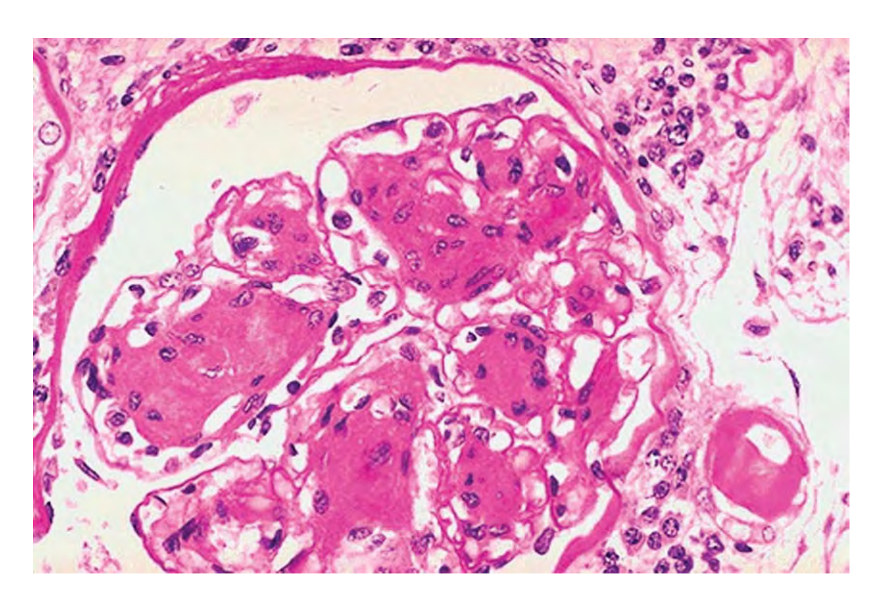


FIGURA 10-56 Glomerulosclerosis nodular, vista microscópica

La glomerulosclerosis nodular (enfermedad de Kimmelstiel-Wilson) de la diabetes mellitus (tanto la de tipo 1 como la de tipo 2) se caracteriza por nódulos de material hialino rosado que se forma en las regiones mesangiales entre las asas capilares glomerulares, y que aquí se ha destacado con la tinción del PAS. Esto se debe a alteraciones metabólicas con hiperglucemia, con un aumento notable de la matriz mesangial por el daño celular que causa la glucosilación no enzimática de las proteínas. Obsérvese también la arteriola muy engrosada que hay en la zona inferior derecha, que es característica de la arteriolosclerosis hialina de los riñones diabéticos. En las fases iniciales de esta enfermedad hay microalbuminuria, que luego progresa a proteinuria franca como preludio a la insuficiencia renal. Es frecuente la hipertensión.

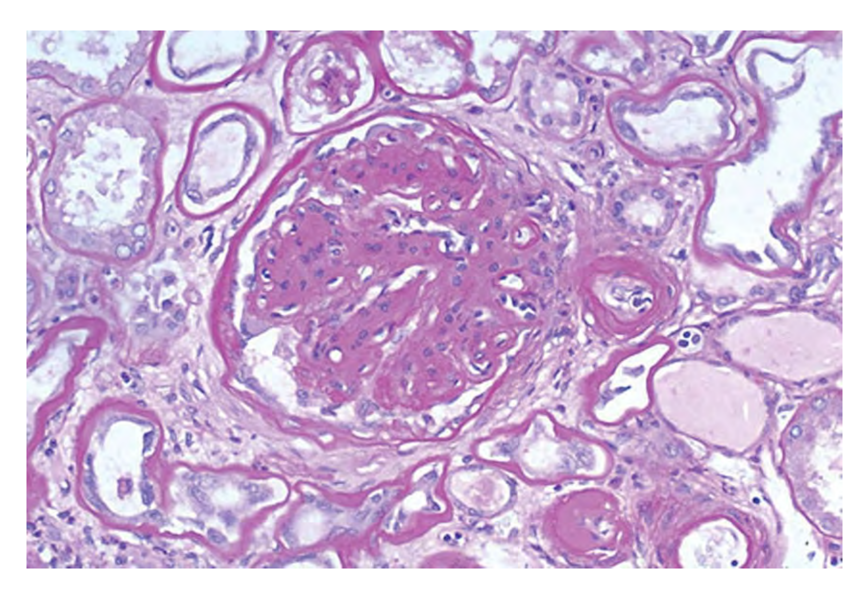


FIGURA 10-57 Glomerulosclerosis difusa, vista microscópica

La tinción del PAS hace destacar la glomerulosclerosis difusa asociada a la diabetes mellitus, de tipo 1 o 2, de larga duración. Hay un aumento de la matriz mesangial, un leve incremento de la celularidad mesangial y engrosamiento de la membrana basal de los capilares. Estos cambios progresan gradualmente hasta que todo el glomérulo queda esclerosado. Los cambios de glomerulosclerosis que acompañan a la diabetes mellitus tardan una década o más en desarrollarse y empeoran paulatinamente. Los pacientes con diabetes mellitus, sea del tipo 1 o 2, tienen un riesgo elevado de desarrollar nefropatías como nefrosclerosis, pielonefritis y necrosis papilar, además de glomerulosclerosis. Así pues, una complicación importante de la diabetes mellitus es la IRC.



FIGURA 10-58 Aterosclerosis, vista macroscópica

La aterosclerosis acelerada y avanzada en un paciente con diabetes mellitus produce aterosclerosis grave que afecta a la aorta y a sus ramas, dando lugar a estenosis de la arteria renal y nefrosclerosis. La nefropatía crónica terminal que aquí se muestra, con riñones nativos de pequeño tamaño y superficie granular, fue tratada mediante trasplante renal. El riñón trasplantado se coloca en la pelvis porque es técnicamente más fácil y, en general, no hay motivo para intentar extirpar los riñones nativos, que aún pueden producir eritropoyetina. En este caso, el paciente desarrolló un rechazo crónico, que es la razón por la cual el riñón trasplantado presenta un aspecto levemente edematoso y focalmente hemorrágico.

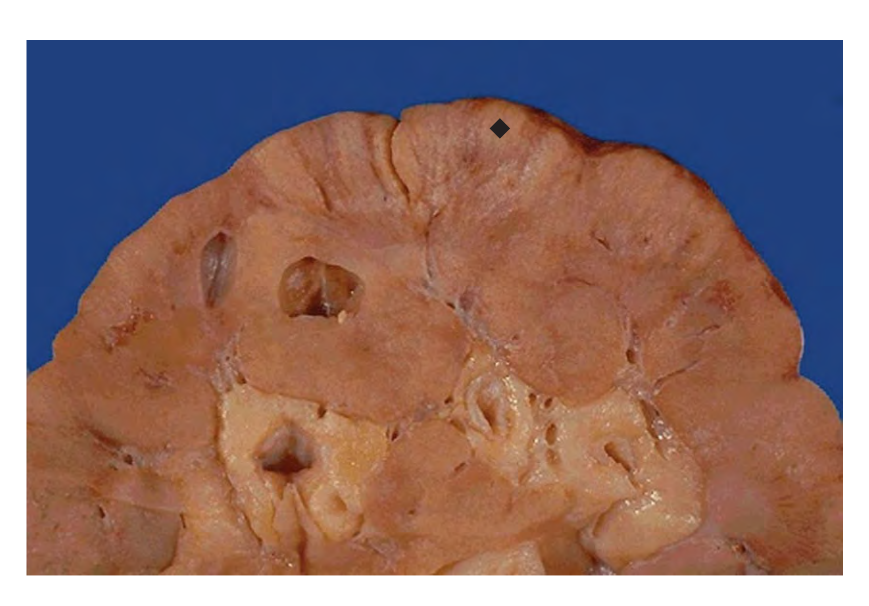


FIGURA 10-59 Amiloidosis, vista macroscópica

Esta forma de nefropatía crónica puede aumentar el tamaño de los riñones. Hay depósitos pálidos de amiloide (◆) en la corteza renal, principalmente en la zona central superior, que borran la unión corticomedular. Los tipos más comunes de amiloidosis renal son los asociados al mieloma múltiple y a la producción excesiva de cadenas ligeras (amiloide AL) y procesos asociados a la amiloide sérica (amiloide AA), como las inflamaciones o las infecciones crónicas. El síndrome nefrótico es común en la amiloidosis renal.

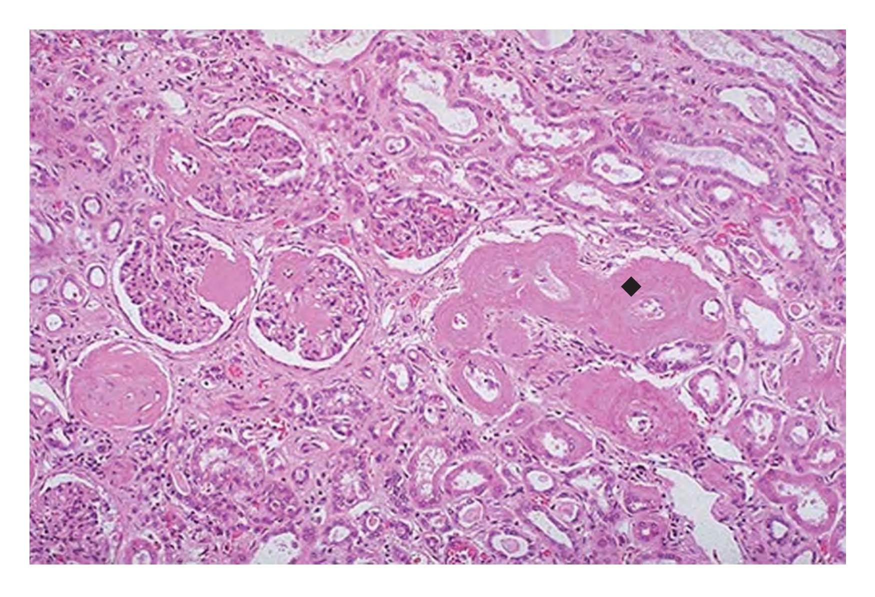


FIGURA 10-60 Amiloidosis, vista microscópica

En esta corteza renal se ven depósitos rosados de amiloide (◆) en los glomérulos, así como pequeñas ramas arteriales engrosadas. Los depósitos rosados amorfos de amiloide pueden encontrarse en las arterias y alrededor de éstas, en el intersticio y en los glomérulos. La tinción de rojo Congo demuestra que el material rosado es amiloide. La acumulación de amiloide disminuye la función renal, produciendo uremia caracterizada por la elevación de la creatinina y el nitrógeno ureico en el suero. La uremia de la IRC de cualquier etiología produce malestar general, náuseas, deterioro de las funciones mentales y pericarditis fibrinosa.

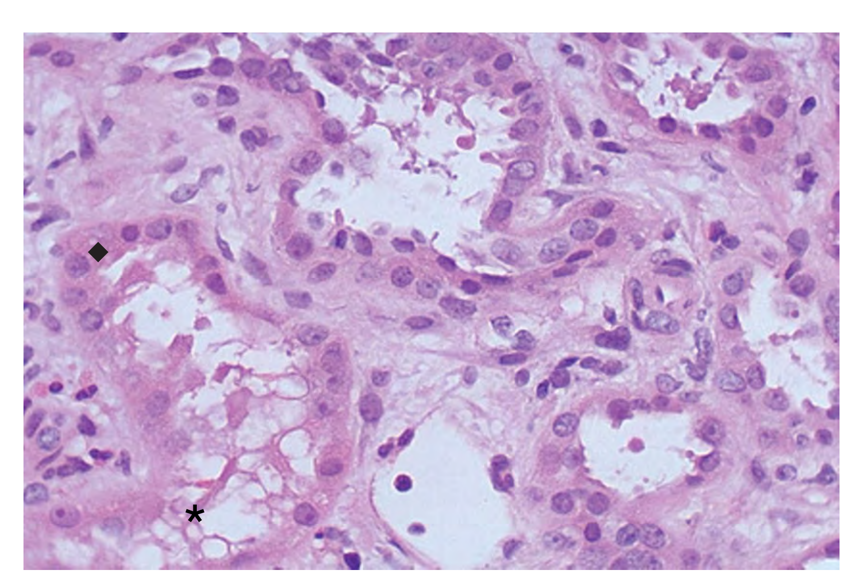


FIGURA 10-61 Necrosis tubular aguda, vista microscópica

El epitelio de estos túbulos es irregular (*), por haber sufrido necrosis tubular aguda (NTA) secundaria a la isquemia. En este caso, la insuficiencia cardíaca con hipotensión precipitó la NTA. Como se ve aquí, la distribución de las áreas de necrosis y apoptosis es más segmentaria en las lesiones isquémicas, de modo que algunos túbulos aún conservan intacto el epitelio (◆), mientras que otros manifiestan lesiones considerables. Son comunes las lesiones de menor grado, con pérdida del ribete absortivo y edema celular. Ésta es la forma más frecuente de lesión tubular aguda, ya que es común la hipotensión por insuficiencia cardíaca, sepsis o coagulación intravascular diseminada. La NTA es potencialmente reversible.

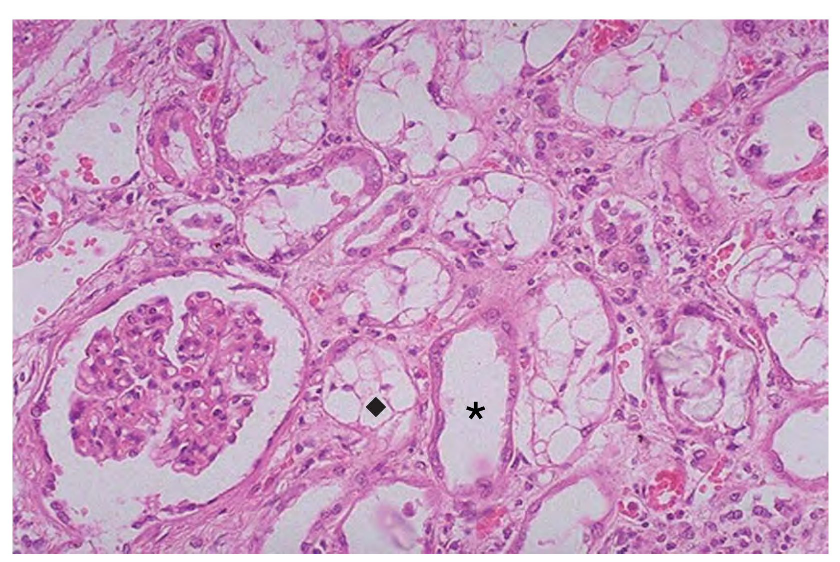


FIGURA 10-62 Necrosis tubular aguda, vista microscópica

La NTA por nefrotoxinas suele asociarse a lesiones difusas de los túbulos proximales. La vacuolización (◆) y la dilatación (*) de los túbulos aquí mostradas son secundarias a la intoxicación por macrogol (etilenglicol) y son representativas de la NTA tóxica. El curso clínico de la NTA se caracteriza por una lesión desencadenante durante 1 o 2 días, que se sigue de la producción disminuida de orina. El paciente puede mantenerse en diálisis hasta la fase de recuperación, con poliuria. En aproximadamente la mitad de los casos de NTA asociada a nefrotoxinas puede verse una forma no oligúrica de NTA.

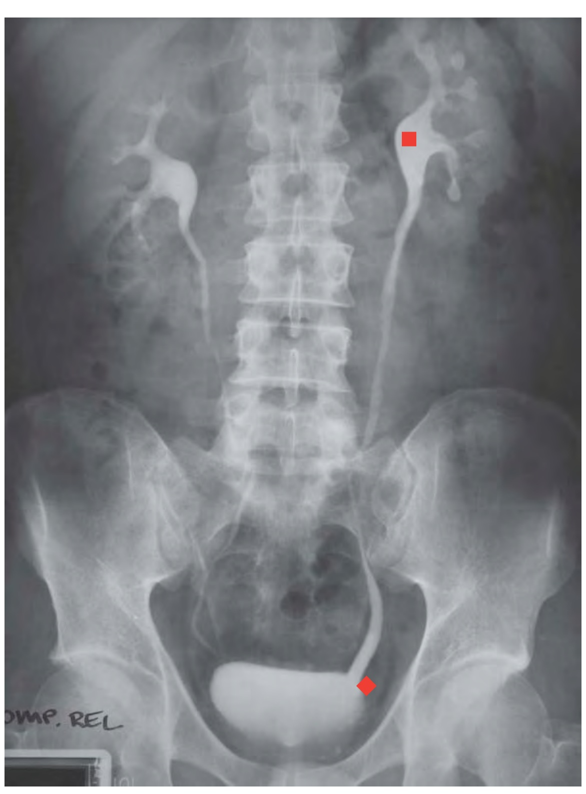




FIGURA 10-63 Reflujo vesicoureteral, radiografía

En este programa intravenoso se aprecia dilatación del uréter izquierdo que comienza en el orificio ureteral izquierdo (◆) y se extiende a la pelvis renal izquierda (■), que también se halla dilatada, junto con los cálices. La insuficiencia de la válvula vesicoureteral predispone al reflujo, con flujo retrógrado de la orina. En los niños esto se debe con más frecuencia al acortamiento congénito de la porción intravesical del uréter. La contracción disminuida de la vejiga urinaria, por neuropatía autonómica o lesión de la médula espinal, puede producir reflujo en los adultos. En cualquier caso, hay un riesgo aumentado de infección de la vía urinaria, y la inflamación asociada a la infección exacerba el reflujo.

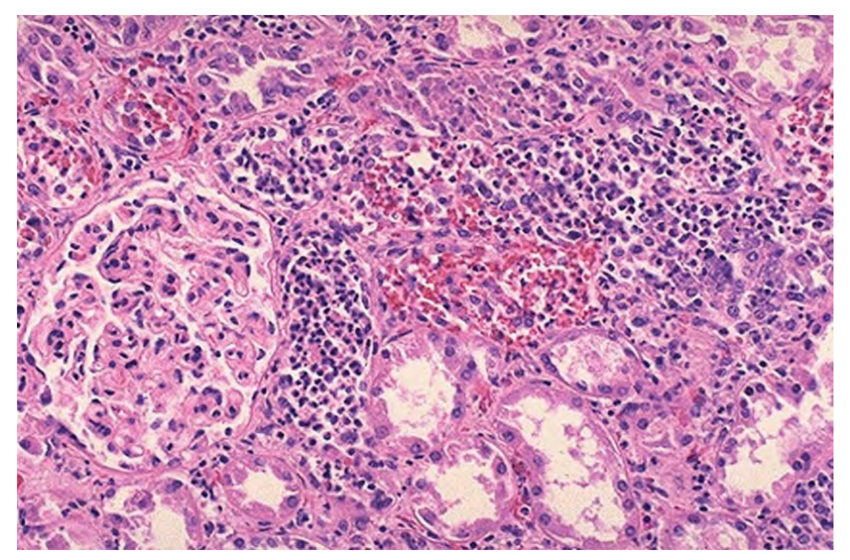


FIGURA 10-64 Pielonefritis aguda, vista microscópica

Hay diversas formas de nefritis tubulointersticial. Aquí se muestran numerosas células inflamatorias, principalmente neutrófilos, que ocupan los túbulos renales e invaden el intersticio. Este caso de pielonefritis aguda fue secundario a una infección ascendente de la vía urinaria que se inició en la vejiga. Casi todos estos casos se deben a organismos bacterianos, como enterobacterias (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Edwardsiella*, *Enterobacter*), estreptococos y estafilococos. La estasis urinaria por anomalías congénitas, uropatía obstructiva o vaciamiento disminuido predisponen a las infecciones ascendentes de la vía urinaria.

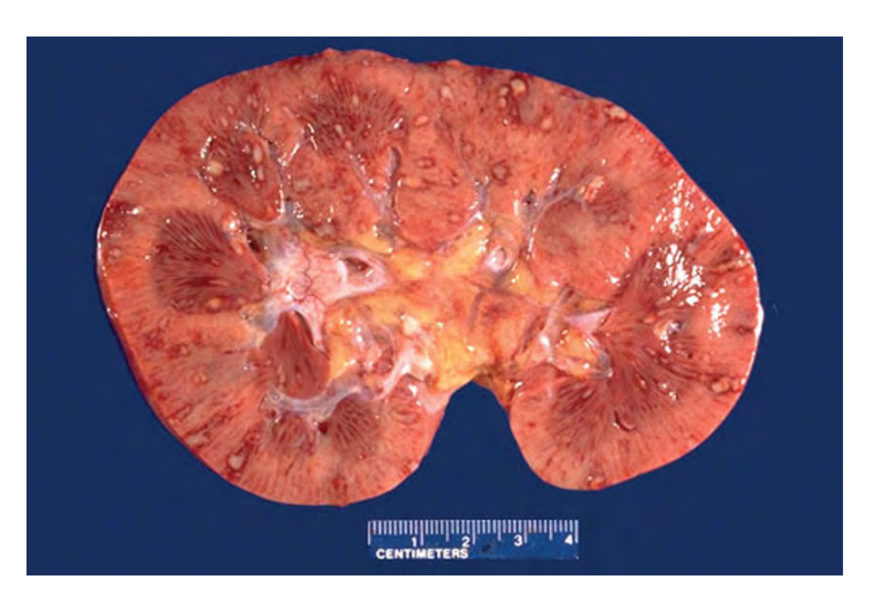


FIGURA 10-65 Pielonefritis aguda, vista macroscópica

La superficie de corte de este riñón edematoso pone de manifiesto múltiples microabscesos amarillentos que afectan tanto a la corteza como a la médula. Este patrón de pielonefritis aguda es más característico de pacientes con septicemia en los que la infección ha alcanzado el riñón por vía hematógena. La infección ascendente de la vía urinaria es más común que la ruta hematógena como causa de pielonefritis aguda. Las manifestaciones clínicas de la pielonefritis aguda son fiebre, malestar general y dolor lumbar. En la exploración física puede observarse dolor a la palpación en el ángulo costovertebral. Una complicación rara, que no está presente aquí, es la necrosis papilar, que es más probable en pacientes con diabetes mellitus u obstrucción de la vía urinaria.

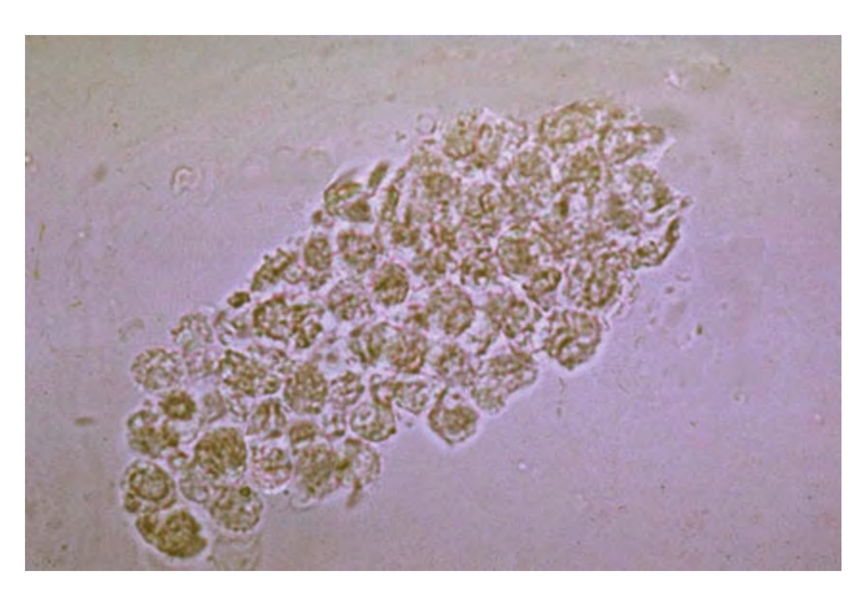


FIGURA 10-66 Pielonefritis aguda, vista microscópica de la orina

Un rasgo característico de la pielonefritis aguda en el examen microscópico de la orina es la presencia de cilindros leucocitarios. En el análisis de orina mediante *dipstick* se objetiva positividad para la esterasa leucocitaria (positiva incluso si los leucocitos se han lisado y no están intactos) y para la prueba del nitrito. Los cilindros urinarios proceden de los túbulos renales distales, mientras que los neutrófilos individuales pueden originarse a partir de la inflamación aguda de cualquier parte de la vía urinaria. En el «cemento» que mantiene unidos los elementos de un cilindro participa la proteína de Tamm-Horsfall, segregada normalmente por las células tubulares en pequeña cantidad. El cultivo de orina con antibiograma ayuda a determinar la terapia antibiótica apropiada.



FIGURA 10-67 Necrosis papilar, vista macroscópica

Estas áreas pálidas visibles en algunas de las papilas de ambos riñones son focos de necrosis papilar, que es una forma de necrosis de coagulación. Ésta es una complicación rara pero grave de la pielonefritis aguda, en particular en pacientes con diabetes mellitus u obstrucción de la vía urinaria. La necrosis papilar también puede asociarse a la nefropatía por analgésicos o la enfermedad de células falciformes. A veces aparece en la orina una papila renal necrótica que se ha desprendido. Puede haber insuficiencia renal aguda.

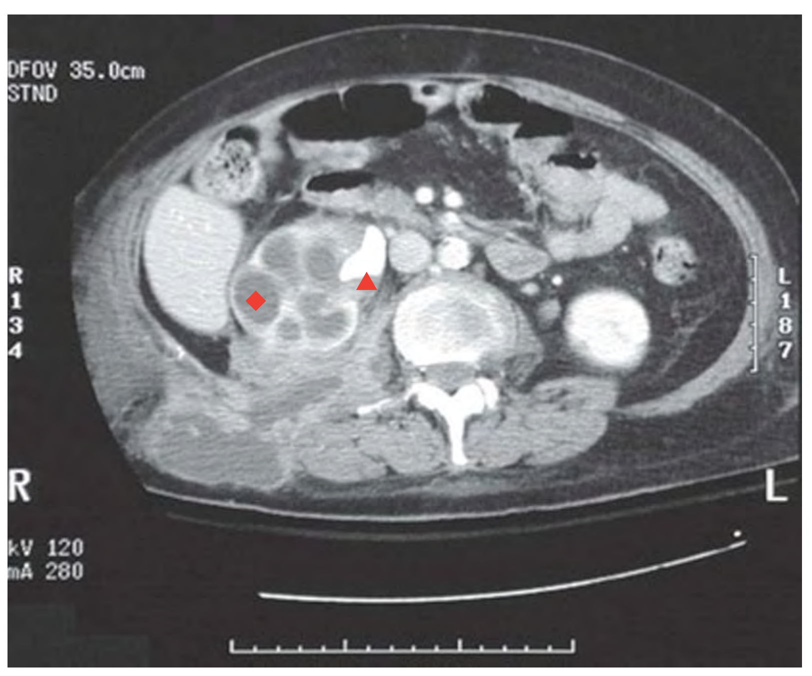


FIGURA 10-68 Absceso perirrenal, tomografía computarizada

Como resultado de la obstrucción crónica de la vía urinaria, en esta TC abdominal con contraste se observa un cálculo «en asta de ciervo» (▲) que ocupa un cáliz dilatado del riñón derecho aumentado de tamaño, con hidronefrosis pronunciada (◆) de los cálices restantes. Una extensa pielonefritis aguda complicó el proceso, y la infección produjo un absceso perirrenal que se propagó a la región del flanco derecho, visible a la derecha como áreas irregulares de atenuación disminuida en el músculo esquelético del flanco posterior y la espalda.

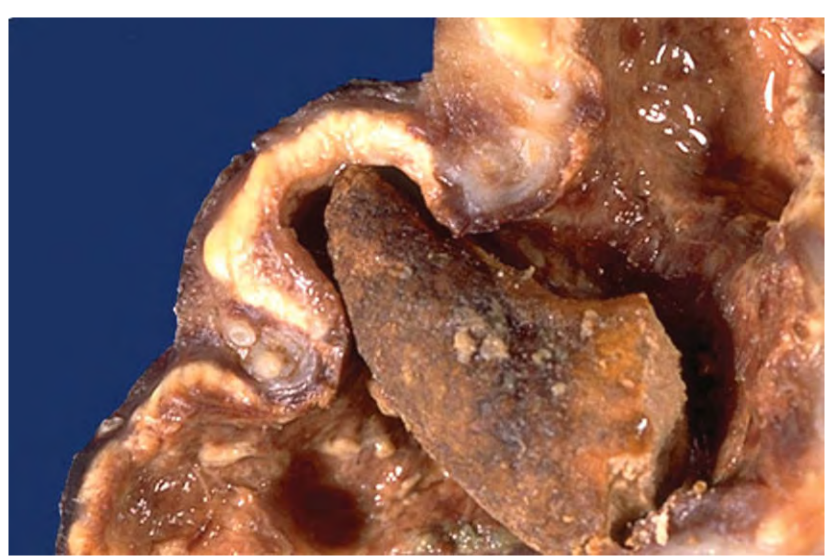
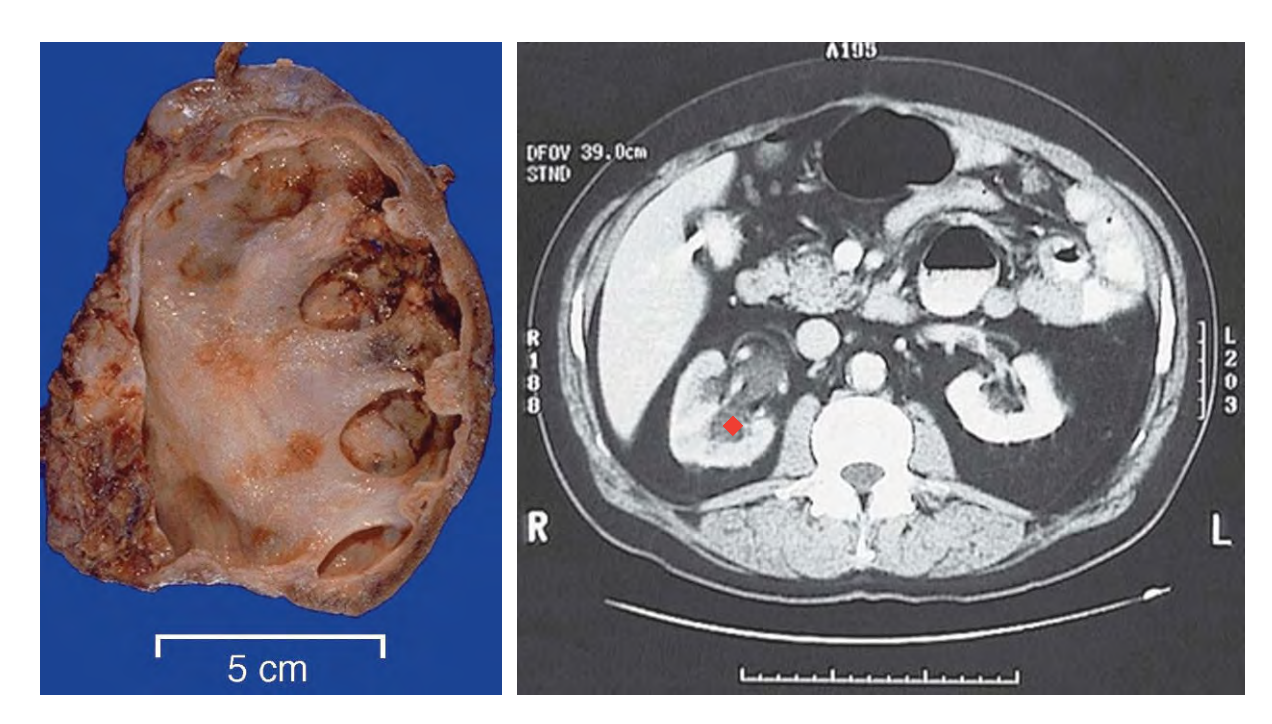


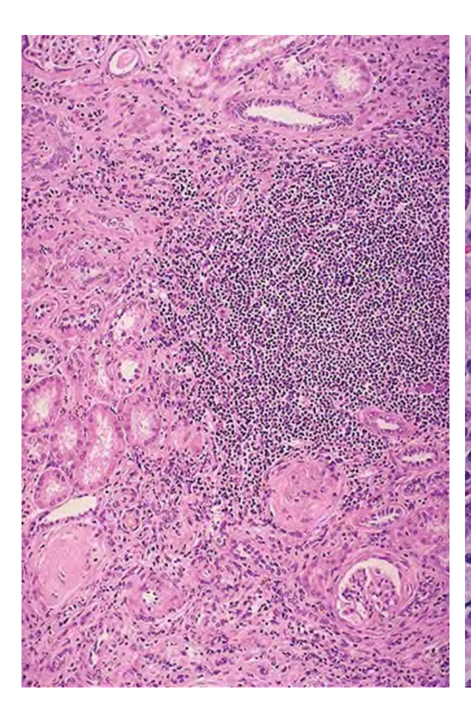
FIGURA 10-69 Pionefrosis, vista macroscópica

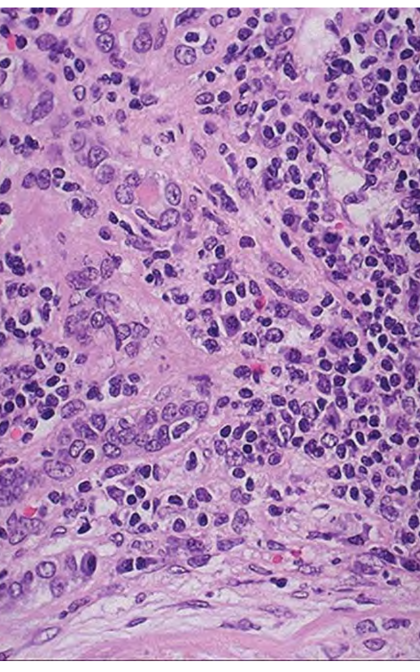
A veces un cálculo de gran tamaño ocupa casi completamente los cálices y adquiere una forma «en asta de ciervo». De ahí el nombre *cálculo en asta de ciervo*. Aquí se ve un cálculo con forma de asta que ocupa un cáliz dilatado, siendo el córtex renal adyacente de color amarillo pálido y casi irreconocible debido a la inflamación y la atrofia por la hidronefrosis y la pielonefritis. Puede haber obstrucción completa o casi completa, con inflamación extensa que destruye el parénquima renal. Obsérvese la delgadez del córtex y la médula residuales. En casos de pionefrosis puede hacerse una nefrectomía, ya que el riñón no es funcional y se convierte en una fuente de infecciones de repetición.



FIGURAS 10-70 y 10-71 Pielonefritis crónica, vista macroscópica y tomografía computarizada

Este riñón derecho presenta pielonefritis crónica avanzada por reflujo e hidronefrosis secundaria (◆). Hay tan sólo un delgado ribete de corteza renal residual. Si el proceso es unilateral, entonces el problema se ha originado en una enfermedad que afecta a una localización situada entre el orificio ureteral y la pelvis renal. Este caso tenía un cálculo que había provocado obstrucción de la vía urinaria durante muchos años. El reflujo vesicoureteral, que se presenta más a menudo en la infancia, puede dar lugar a hallazgos similares. Si el proceso obstructivo fuese bilateral, entonces la enfermedad subyacente se habría originado en el trígono de la vejiga o la uretra (o, en los varones, la próstata periuretral) o algún proceso (como una gran neoplasia) que comprima ambos uréteres o gran parte de la salida de la vejiga o la uretra. La pielonefritis crónica bilateral es una causa común de nefropatía crónica terminal.





FIGURAS 10-72 y 10-73 Pielonefritis crónica, vista microscópica

En la ilustración izquierda, a bajo aumento, hay una densa acumulación de células inflamatorias crónicas en un paciente con una historia prolongada de múltiples infecciones recurrentes de la vía urinaria. En la ilustración derecha se ven, a gran aumento, linfocitos y células plasmáticas, que son característicos de la pielonefritis crónica. No es raro ver linfocitos intersticiales en el contexto de prácticamente todas las formas de nefropatía crónica: glomerulonefritis, nefrosclerosis o pielonefritis. Sin embargo, las células plasmáticas son más características de la pielonefritis crónica. Con el tiempo se produce atrofia tubular progresiva, con prominentes cilindros proteináceos (la denominada tiroidización) y fibrosis intersticial que a la larga afecta al flujo vascular, dando lugar a la esclerosis progresiva de los glomérulos e IRC.

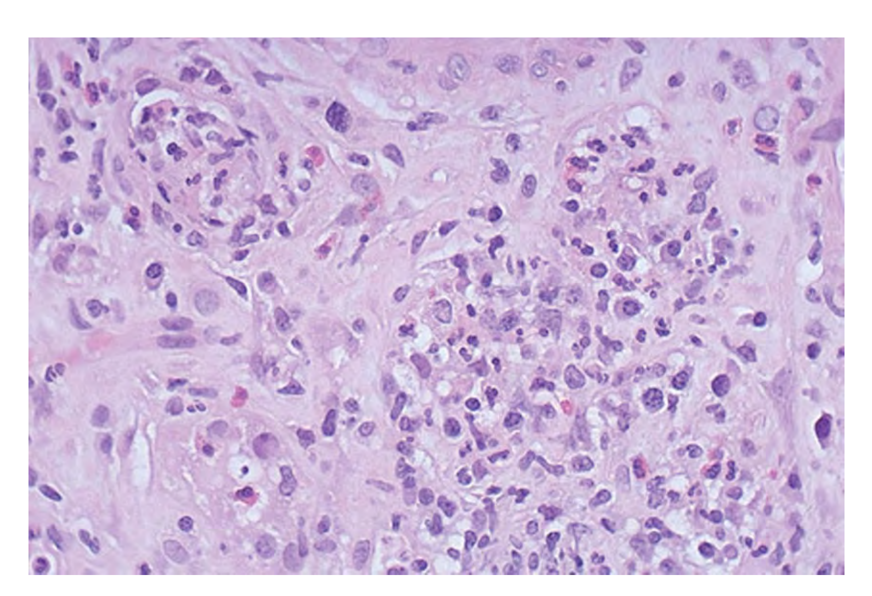


FIGURA 10-74 Nefritis intersticial, vista microscópica

Algunos casos de nefritis tubulointersticial pueden ser secundarios a daño renal inducido por fármacos. Aquí se muestran eosinófilos dispersos, junto con neutrófilos y células mononucleares, en el intersticio inflamado. El paciente puede presentar fiebre, eosinofilia en sangre periférica y exantema cutáneo, así como oliguria, hematuria y proteinuria. En la mitad de los casos se produce insuficiencia renal aguda, con aumento del nitrógeno ureico y la creatinina en el suero. Está implicada una reacción de hipersensibilidad de tipo I. En los casos más crónicos puede desempeñar un papel la hipersensibilidad de tipo IV, con formación de granulomas. Los antibióticos (meticilina), los antiinflamatorios no esteroideos y otros fármacos como la cimetidina pueden desencadenar este proceso. En un tercio de los casos se desconoce el agente causal.



FIGURA 10-75 Nefropatía por analgésicos, vista microscópica

El uso excesivo de analgésicos con fenacetina y aspirina durante muchos años puede producir necrosis papilar, como la aquí mostrada, seguida de nefritis tubulointersticial. La aspirina inhibe la formación de prostaglandina (que es un vasodilatador) y potencia el daño isquémico. La fenacetina es metabolizada a acetaminofeno, que es nefrotóxico. En la mitad de los casos hay infección de la vía urinaria. Algunos pacientes desarrollan carcinoma de células transicionales de la pelvis renal. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (en particular, los inhibidores de la ciclooxigenasa-2) también pueden provocar daño renal mediante la reducción de la síntesis de prostaglandinas, produciendo insuficiencia renal aguda o crónica.

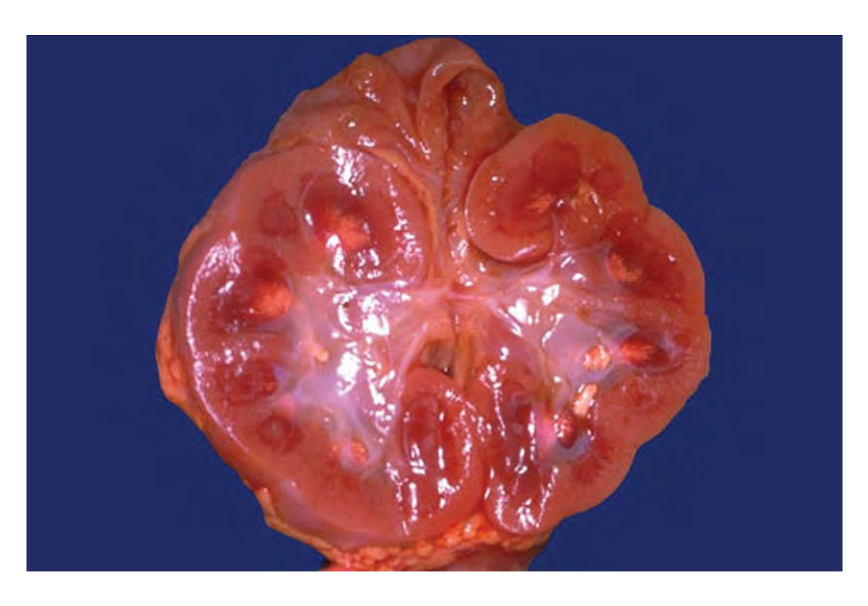


FIGURA 10-76 Nefropatía por uratos, vista macroscópica

La nefropatía crónica por uratos produce depósitos tofáceos pardo-amarillentos en la médula renal. Esto se ve con más frecuencia en pacientes con gota crónica. También hay una nefropatía aguda por uratos, que se asocia a un síndrome de «lisis» secundario a la necrosis celular masiva que tiene lugar al tratar las leucemias o los linfomas con quimioterapia. La degradación metabólica de numerosos núcleos celulares genera grandes cantidades de urato que, al excretarse, tapona los túbulos renales. La precipitación del ácido úrico es estimulada por el pH ácido de la orina. Otra complicación de la hiperuricemia es la nefrolitiasis con cálculos de ácido úrico.

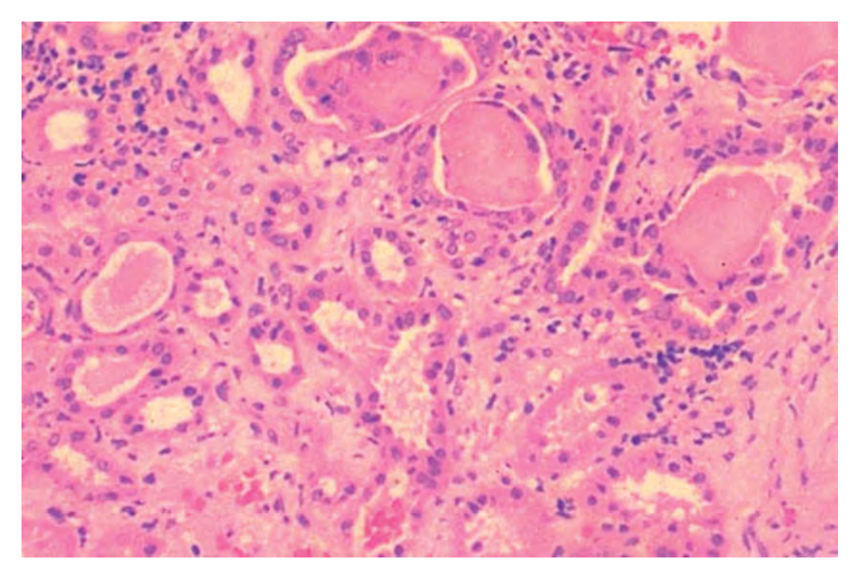


FIGURA 10-77 Mieloma múltiple, vista microscópica

Si hay proteinuria de Bence-Jones en el mieloma múltiple, las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas pueden precipitarse en los túbulos renales, formando cilindros de cadenas ligeras como los aquí mostrados, que dan lugar a la nefropatía por cilindros, con insuficiencia renal. Estos cilindros rosados pueden actuar como cuerpos extraños y son entonces rodeados por células multinucleadas gigantes. Otros problemas renales del mieloma múltiple son amiloidosis, glomerulopatía de cadenas ligeras, hipercalcemia con nefrocalcinosis, hiperuricemia con nefropatía por uratos e infección de la vía urinaria con pielonefritis.

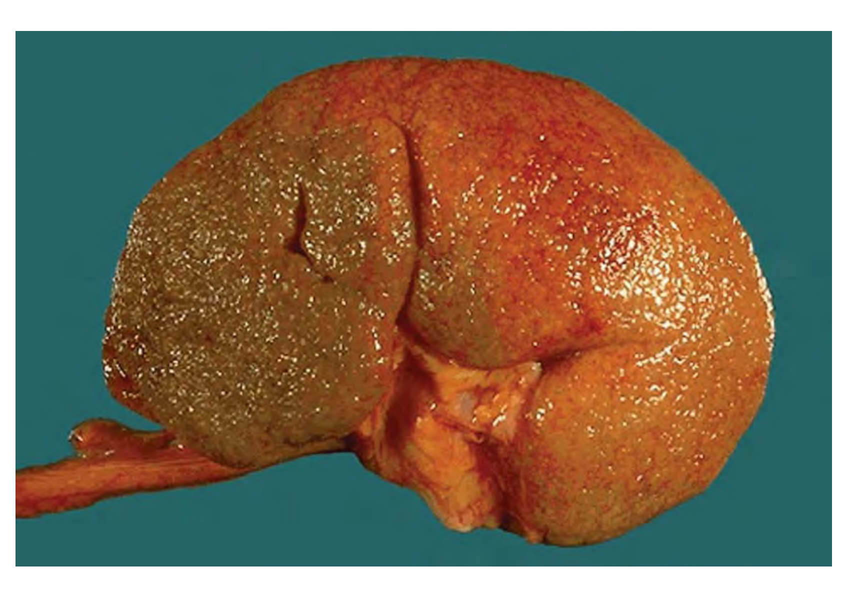


FIGURA 10-78 Nefrosclerosis benigna, vista macroscópica

La nefropatía vascular intrínseca, con esclerosis y estenosis vascular progresiva, produce atrofia isquémica parcheada con pérdida focal del parénquima, lo que proporciona a la superficie renal un aspecto granular característico. Estos riñones son en general algo más pequeños de lo normal. El proceso se denomina *benigno* porque la mayoría de los pacientes que lo sufren tienen edad avanzada pero continúan teniendo una función renal normal, como indican las concentraciones séricas normales de creatinina y nitrógeno ureico. Puede haber una ligera reducción de la filtración glomerular y proteinuria leve. Los pacientes con nefrosclerosis asociada a hipertensión y diabetes mellitus tienen mayor riesgo de insuficiencia renal.

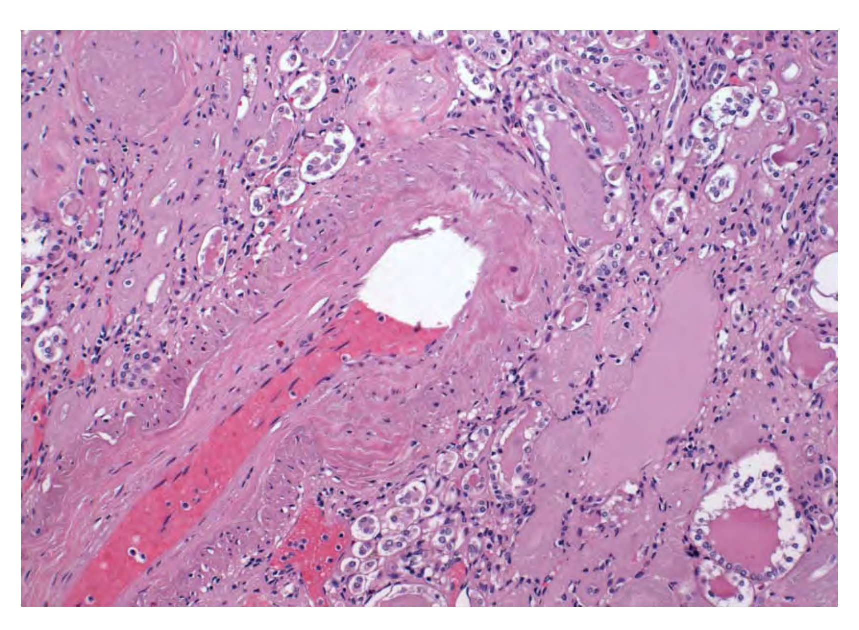


FIGURA 10-79 Nefrosclerosis benigna, vista microscópica

Estas pequeñas arterias y arteriolas renales están engrosadas y estenosadas. El engrosamiento de la media de las pequeñas arterias, como el que se muestra aquí, produce estenosis progresiva de la luz. La nefrosclerosis da lugar a fibrosis intersticial. Son frecuentes la atrofia tubular y la formación de cilindros. Los glomérulos sufren, en primer lugar, depósito de colágeno en el espacio de Bowman, así como fibrosis periglomerular y, a la larga, esclerosis glomerular total. En la hipertensión o la diabetes mellitus suele haber arteriolosclerosis hialina.

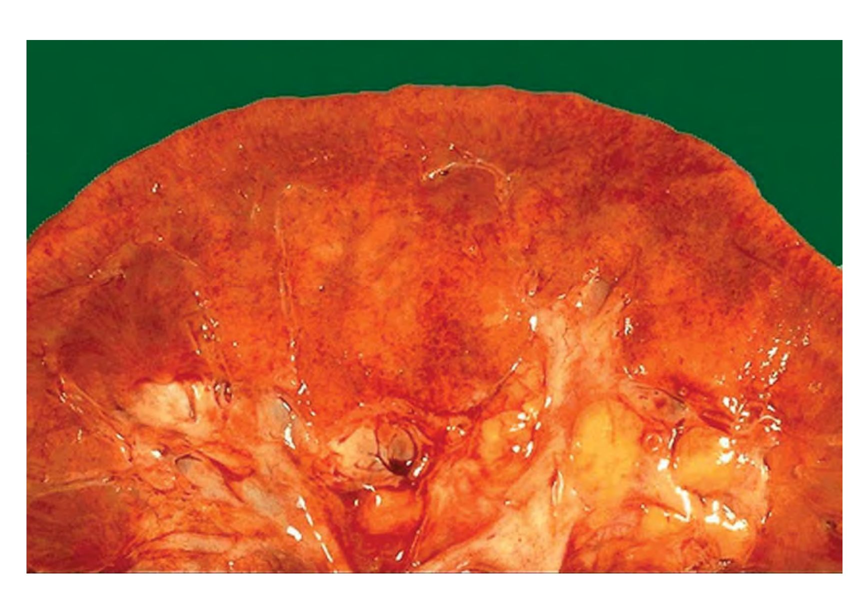


FIGURA 10-80 Nefrosclerosis maligna, vista macroscópica

Este riñón pone de manifiesto pequeñas hemorragias focales en la corteza y la médula y borramiento de la unión corticomedular. Ello se debe a la fase acelerada de la hipertensión, en la cual la presión arterial se eleva mucho, con presiones diastólicas por encima de 130 mmHg (p. ej., 300/150 mmHg). Este proceso suele ser una complicación de la hipertensión arterial esencial benigna de larga duración, pero también puede darse *de novo*. En algunos casos puede haber esclerosis sistémica (esclerodermia). De todas formas, es poco frecuente. Los pacientes presentan cefalea, náuseas, vómitos y alteraciones visuales. Puede haber edema de papila. La proteinuria y la hematuria son hallazgos frecuentes.

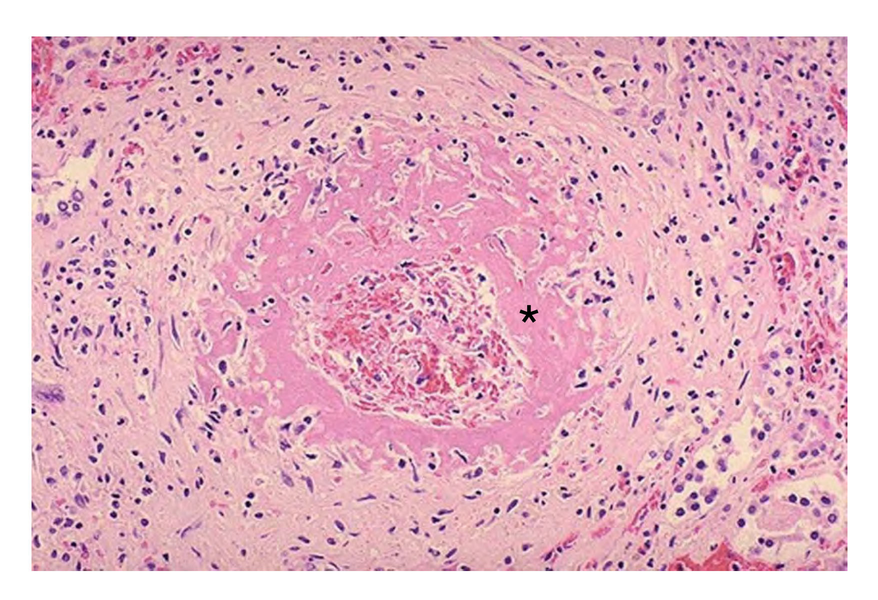


FIGURA 10-81 Nefrosclerosis benigna, vista microscópica

La hipertensión maligna es consecuencia del daño endotelial y del aumento de la permeabilidad a las proteínas plasmáticas, junto con la activación de las plaquetas, y produce necrosis fibrinoide (*) de las pequeñas arterias, tal como se muestra aquí. La lesión de esta arteria se caracteriza por la formación de fibrina de color rosado (de ahí el término *fibrinoide*). Hay estimulación del mecanismo de la renina-angiotensina, y tiene lugar una gran elevación de la concentración de renina y el desarrollo de hipertensión. La generación de aldosterona promueve la retención de sal, lo que aumenta la hipertensión. La generación de más angiotensina II provoca más vasoconstricción, con daño isquémico.

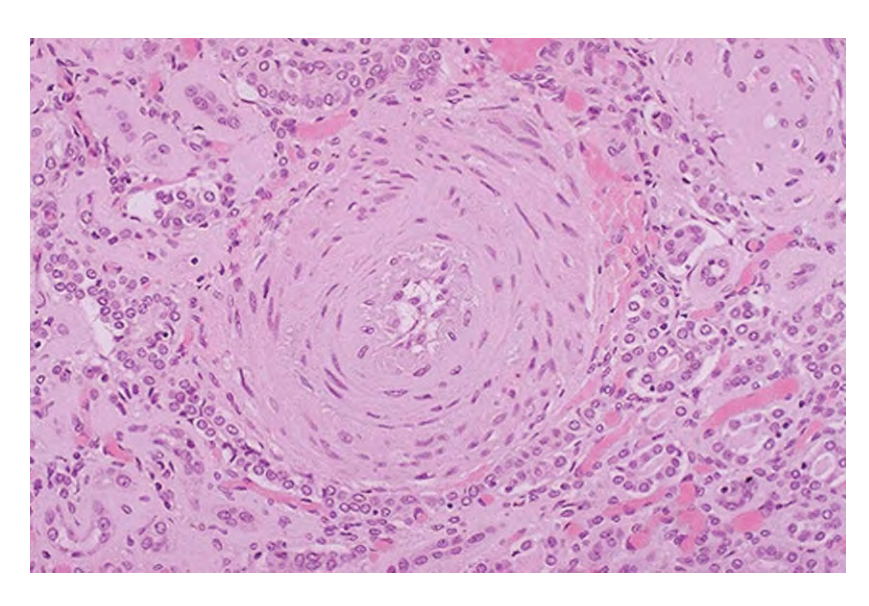


FIGURA 10-82 Nefrosclerosis benigna, vista microscópica

El engrosamiento de la pared arterial asociado a la hipertensión maligna también produce arteriolitis hiperplásica. La arteriola presenta un patrón en cebolla debido a las capas concéntricas de células musculares lisas proliferantes, con depósito de colágeno. La luz arteriolar está casi obliterada, lo que induce el daño isquémico. La hipertensión maligna es una urgencia médica. Los pacientes pueden desarrollar insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca, retinopatía, ictus y encefalopatía. Si no se trata, la mitad de los pacientes mueren en un plazo de 3 meses.

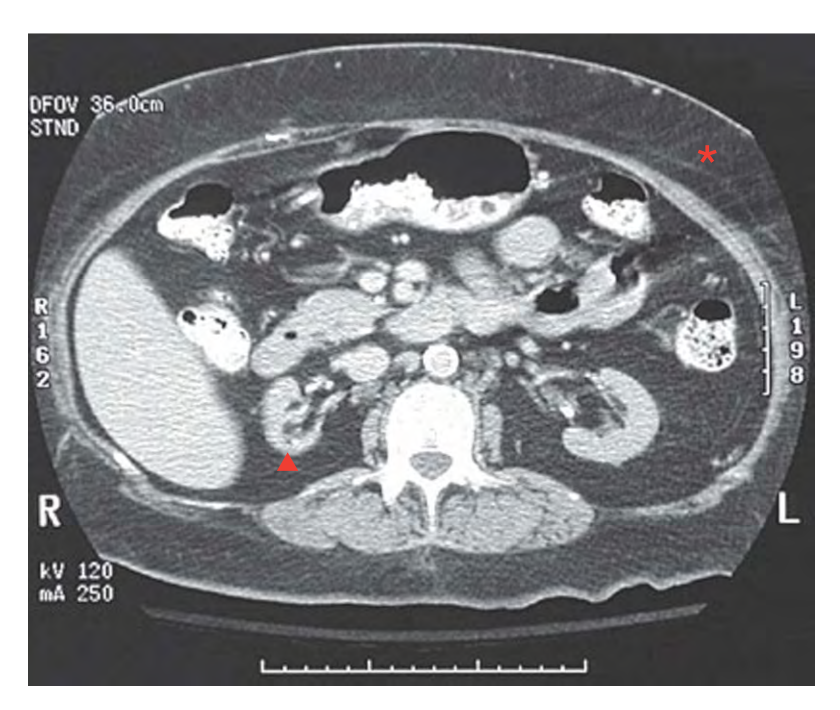


FIGURA 10-83 Nefrosclerosis, tomografía computarizada

Este paciente, con un índice de masa corporal de 34 (obsérvese la gran cantidad de tejido adiposo subcutáneo [*]) y una historia prolongada de diabetes mellitus deficientemente controlada, tenía una función renal deteriorada con aumento del nitrógeno ureico y la creatinina en sangre. En esta TC se observan unos riñones disminuidos de tamaño, aunque el riñón derecho (▲) es más pequeño. La nefrosclerosis es responsable de la mayor parte de los cambios. Los pacientes con vasculopatía, sea por nefrosclerosis arterial o arteriolar, pueden tener una evolución similar, con pérdida continuada de parénquima renal. La mayoría de las causas de nefropatía crónica se asocian a una disminución del tamaño de los riñones; las excepciones son la poliquistosis renal, la amiloidosis y la glomerulosclerosis.

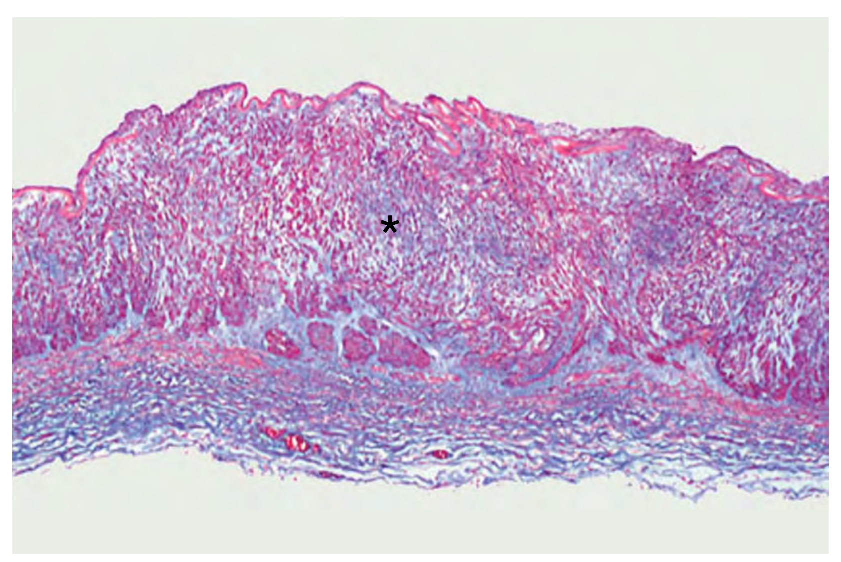


FIGURA 10-84 Displasia fibromuscular, vista microscópica

La displasia fibromuscular es una forma poco frecuente de obstrucción vascular que afecta a las arterias musculares de mediano calibre. En este proceso hay áreas irregulares de engrosamiento fibroso (*), que afectan principalmente a la media, con irregularidades de la pared arterial y estenosis focal de la luz. Este proceso se ve aquí, a bajo aumento, con la tinción del tricrómico en una sección de la arteria carótida. Sin embargo, las arterias renales son las que se afectan con más frecuencia, lo que hace que esta enfermedad sea una de las causas de hipertensión susceptibles de corrección quirúrgica.

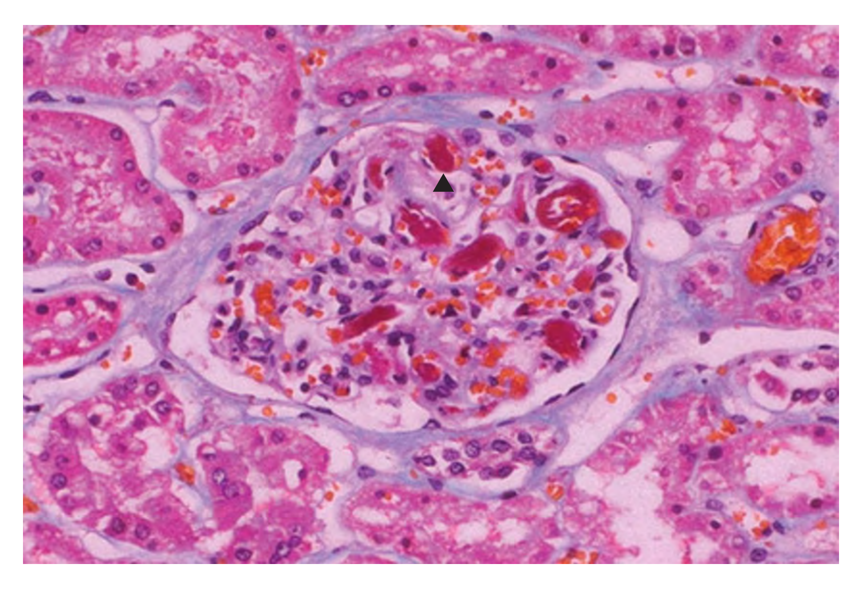


FIGURA 10-85 Microangiopatía trombótica, vista microscópica

En la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) hay trombos de plaquetas y fibrina (▲) en los capilares glomerulares, como los que se ven aquí con la tinción del tricrómico. La PTT afecta principalmente a los riñones, el corazón y el cerebro, donde da lugar a pequeños trombos en las arteriolas. Puede haber insuficiencia renal aguda. El síndrome hemolítico-urémico (SHU) es difícil de diferenciar de la PTT. El SHU es una causa importante de insuficiencia renal aguda en los niños. La ingestión de comidas como ternera poco cocinada introduce en el tubo digestivo *Escherichia coli* productora de verotoxina. Estas cepas a menudo son del serotipo O157:H7. Tras unos días de diarrea sanguinolenta se instaura la insuficiencia renal, secundaria a lesiones endoteliales causadas por la toxina, con los característicos trombos de fibrina en los capilares glomerulares e intersticiales. La mayoría de los pacientes se recuperan en pocos días con diálisis de soporte.

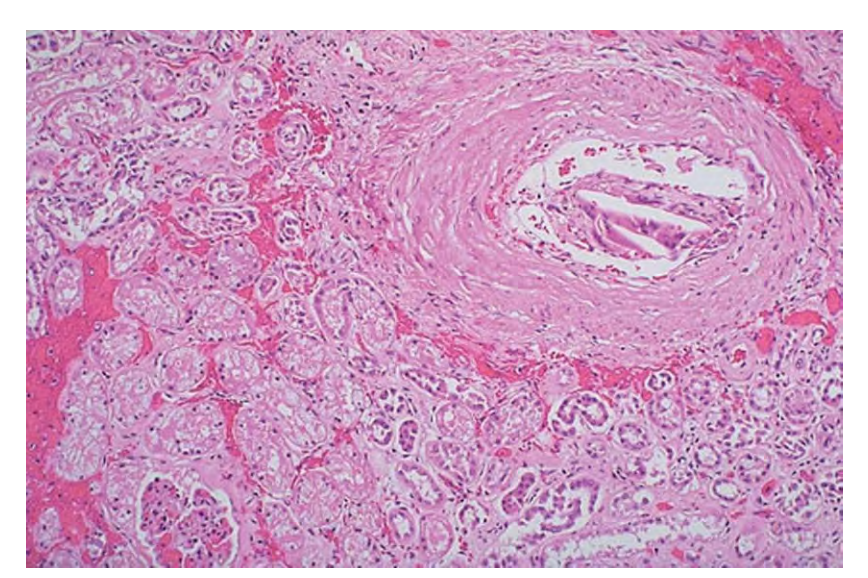


FIGURA 10-86 Nefropatía ateroembólica, vista microscópica

A pesar de la frecuencia de aterosclerosis aórtica, son raras las complicaciones por émbolos de colesterol, o al menos muchos de estos émbolos son habitualmente pequeños e insignificantes. Aquí se ven, en una rama arterial, cristales de colesterol que son característicos de estos émbolos. Este paciente tenía placas ateromatosas aórticas ulceradas y friables y había sido sometido a una angiografía, que aumenta el riesgo de estos émbolos. Si los émbolos son muy abundantes pueden comprometer la función renal. Los émbolos pueden producir isquemia focal. Los ateroémbolos múltiples tienen más probabilidad de causar insuficiencia renal en los pacientes con nefropatía preexistente.



FIGURA 10-87 Infarto renal, vista macroscópica

Obsérvese la forma en cuña de este infarto agudo, con una zona pálida de necrosis de coagulación producida por la pérdida del aporte sanguíneo. La pequeña cantidad de sangre aportada por las arterias capsulares irriga la zona inmediatamente subcortical, que se encuentra respetada. La corteza restante se halla congestiva, al igual que la médula. Los infartos renales se asocian con más frecuencia a émbolos que se originan en el corazón afectado por procesos como la endocarditis, la estenosis mitral reumática con dilatación de la aurícula izquierda y trombosis mural o la cardiopatía isquémica con ventriculomegalia y trombosis mural. Los pacientes pueden estar asintomáticos o tener dolor a la palpación en el ángulo costovertebral y hematuria.

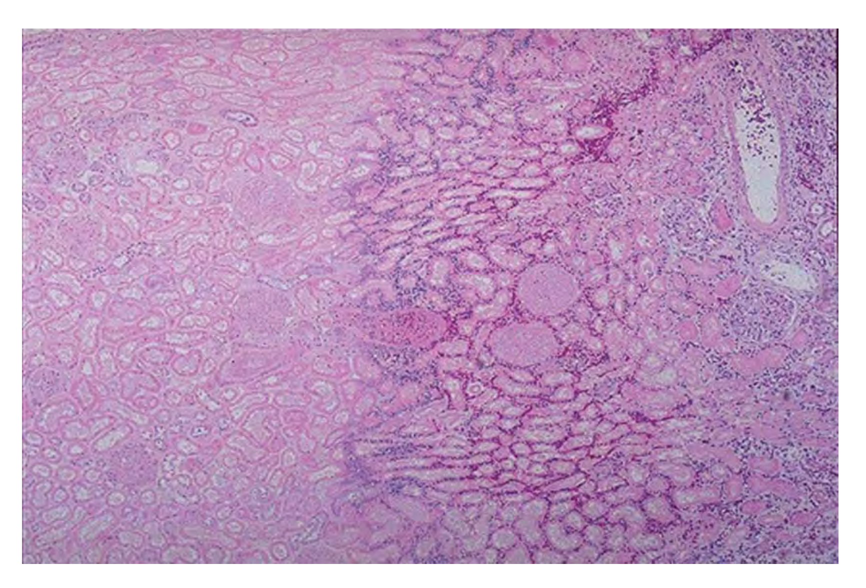


FIGURA 10-88 Infarto renal, vista microscópica

A la derecha se ve tejido renal normal, mientras que inmediatamente a la izquierda de lo anterior se observa parénquima hiperémico que se está necrosando, y en el extremo izquierdo de la imagen hay tejido renal infartado, de color rosa pálido, en el cual tanto los túbulos como los glomérulos han sufrido necrosis de coagulación, de modo que tan sólo son reconocibles los contornos celulares. El infarto renal es con más frecuencia secundario a embolización, aunque la vasculitis arterial o arteriolar puede causar también focos de infarto. El parénquima renal tiene mayor riesgo de sufrir lesiones isquémicas, ya que no tiene flujo sanguíneo colateral.

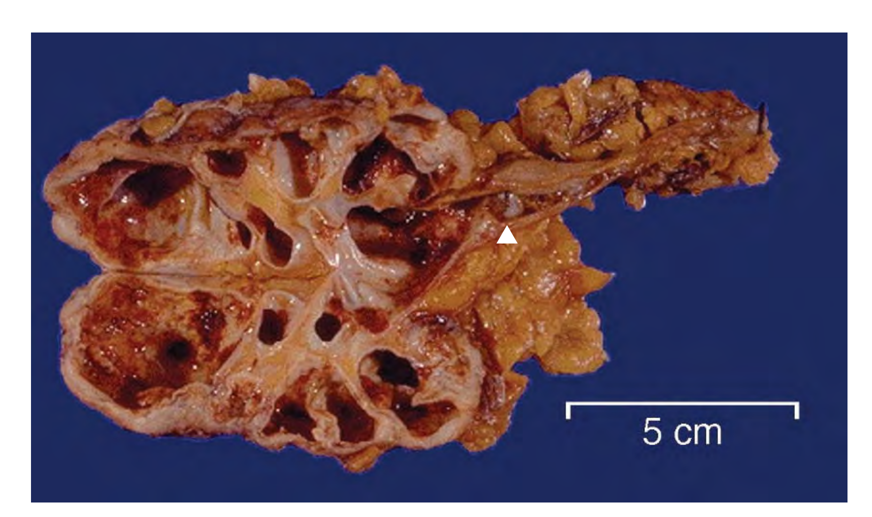
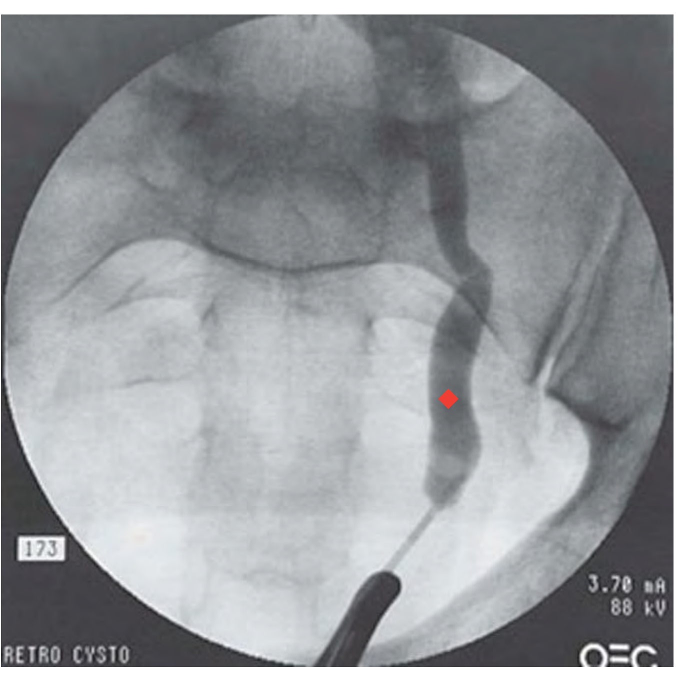


FIGURA 10-89 Uropatía obstructiva, vista macroscópica

La obstrucción del flujo de la orina puede tener lugar en cualquier localización de la vía urinaria, desde el meato uretral hasta los cálices renales. Aquí se muestra un riñón con hidronefrosis, y la causa es un cálculo (▲) en la unión ureteropélvica. Este riñón pone de manifiesto un grado pronunciado de hidronefrosis, con pérdida casi completa de la corteza. Hay muchas causas de obstrucción, entre las que se cuentan las anomalías congénitas como la atresia uretral, las neoplasias como el carcinoma de células transicionales, la hiperplasia nodular de próstata, los cáculos de la vía urinaria, la compresión externa (útero de embarazo) o problemas neurógenos como la neuropatía diabética o las lesiones de la médula espinal.



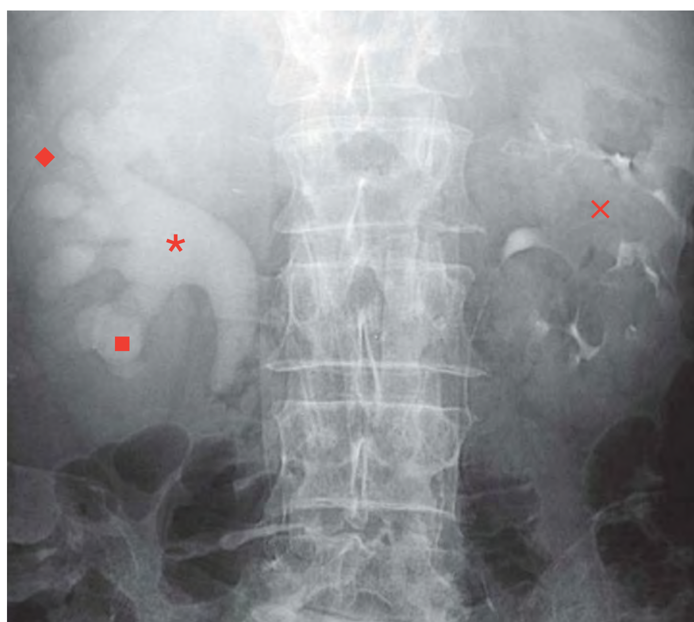
◄ **FIGURA 10-90 Uropatía obstructiva, radiografía**

La inyección de contraste en el uréter pone de manifiesto una gran dilatación ureteral (◆) compatible con hidrouréter por obstrucción de la unión vesicoureteral. La mayoría de los casos de hidronefrosis son asintomáticos, aunque la obstrucción aguda puede provocar dolor poco relacionado con la porción afectada de la vía urinaria. En los inicios se pierde la capacidad de concentración de la orina, y más tarde hay reducción de la filtración glomerular e insuficiencia renal.

▼ **FIGURAS 10-91 y 10-92 Nefropatía crónica por reflujo, radiografía**

El riñón derecho (ilustración derecha, parte inferior) está disminuido de tamaño y pone de manifiesto adelgazamiento cortical (◆) y cálices de contornos romos (■), lo que indica nefropatía crónica por reflujo con dilatación del sistema colector (*) y atrofia global. Obsérvese la hiperplasia compensatoria del riñón izquierdo (×) en esta pielografía intravenosa. El riñón derecho presenta un grado menos pronunciado de hidronefrosis (ilustración izquierda).





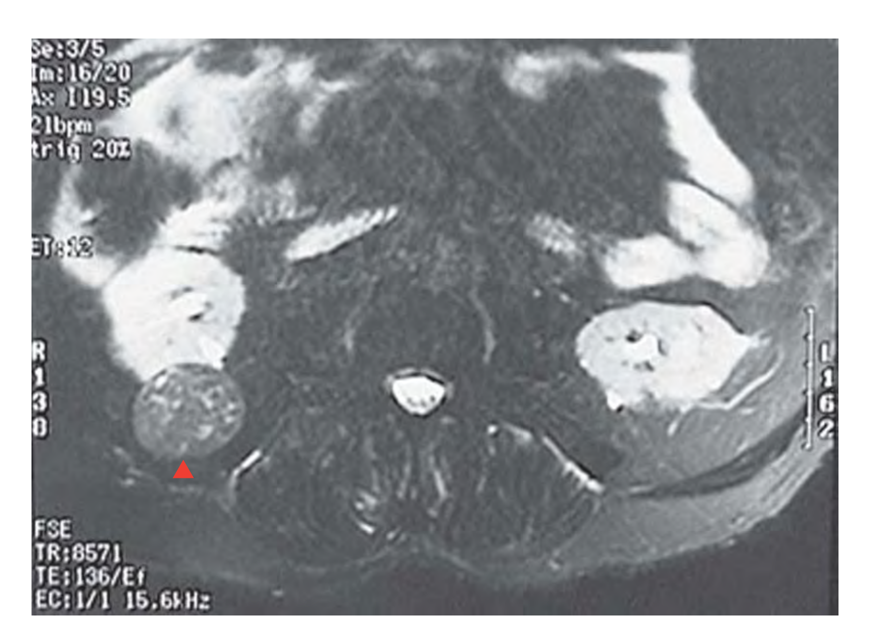


FIGURA 10-93 Angiomiolipoma renal, resonancia magnética

En esta RM axial del abdomen se observa un angiomiolipoma redondeado y bien circunscrito (▲), situado en una posición excéntrica en el polo inferior del riñón derecho, que capta contraste. Las áreas más oscuras de la masa corresponden al componente de «lipoma», mientras que las áreas más brillantes de la neoplasia corresponden al tejido vascular (el componente «angio»), similar en atenuación al parénquima renal normal adyacente, con captación de contraste. Los angiomiolipomas pueden ser múltiples y bilaterales.



FIGURA 10-94 Angiomiolipoma, vista macroscópica

Ésta es una neoplasia renal poco frecuente. Obsérvese que es sólida y tiene una superficie de corte pardo-amarillenta. También es multifocal (hay un nódulo más pequeño en el polo superior). La mayoría de estos tumores son hallazgos incidentales, pero entre un cuarto y la mitad de los pacientes afectados por el raro proceso conocido como *esclerosis tuberosa* tienen estos tumores. La esclerosis tuberosa es una enfermedad autosómica dominante en la cual mutaciones del gen *TSC2* o *TSC1* producen la formación de hamartomas en el cerebro u otros tejidos Otras neoplasias son los angiofibromas cutáneos y los rabdomiomas cardíacos. Por otra parte, el angiomiolipoma es una neoplasia rara y esporádica del riñón.

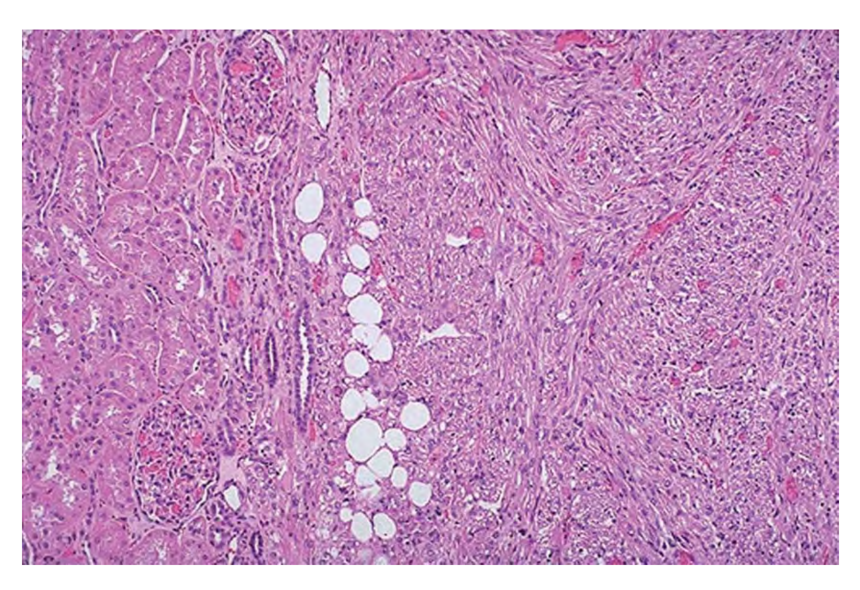


FIGURA 10-95 Angiomiolipoma renal, vista microscópica

A la izquierda hay corteza renal normal con túbulos. El tumor tiene una banda de adipocitos (la parte de «lipoma») que se mezcla con haces entrecruzados de músculo liso (el componente «mio») en los cuales hay espacios vasculares dispersos (el componente «angio»). Estos componentes tumorales imitan a sus contrapartidas no neoplásicas, como es característico de los procesos neoplásicos benignos.



FIGURA 10-96 Fibroma renal, vista macroscópica

Este pequeño nódulo blanco de la médula renal es un hallazgo incidental de autopsia conocido como fibroma *medular*, también llamado *tumor renomedular de células intersticiales*, designación que tiene mayor tamaño que importancia. Estas lesiones se suelen presentar de forma esporádica como una masa solitaria de 0,5 cm o menos. Se componen de células parecidas a los fibroblastos, incrustadas en una estroma colágena. No hay manifestaciones clínicas.

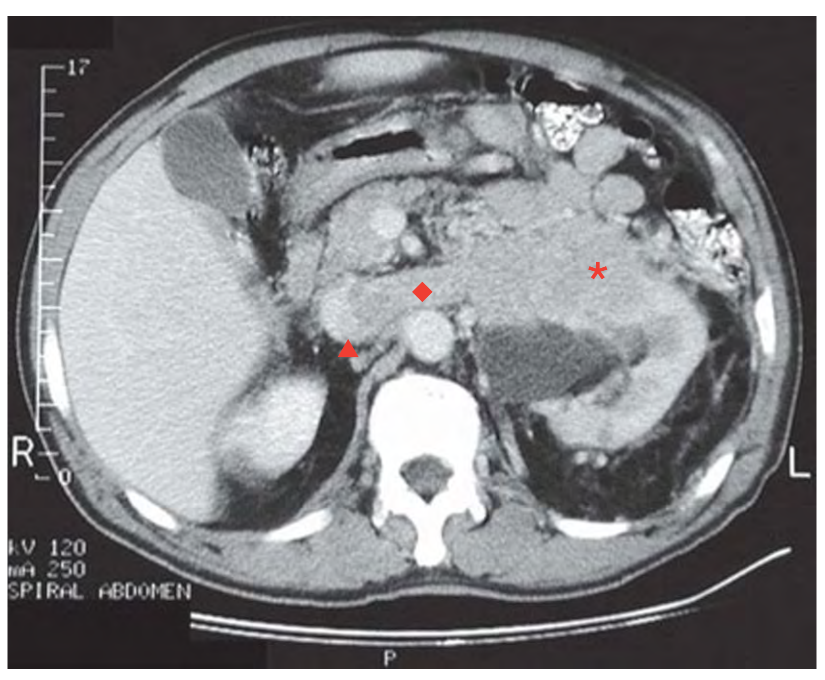


FIGURA 10-97 Carcinoma de células renales, tomografía computarizada

Aquí se muestra un carcinoma de células renales (*) que invade y distiende la vena renal izquierda (◆) y se extiende a la vena cava inferior (▲). Aproximadamente el 85% de los cánceres renales primarios de los adultos son carcinomas de células renales. No suele haber signos y síntomas precoces, ya que la neoplasia tiene espacio para crecer en el retroperitoneo. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son dolor lumbar, una masa palpable y hematuria. El factor de riesgo más importante es el tabaquismo. Otros riesgos son la obesidad, la terapia estrogénica y la hipertensión. Sin embargo, muchos casos surgen de forma esporádica, sin factores de riesgo identificables. Aproximadamente el 4% de los casos son familiares y surgen en el contexto de procesos como la enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL). Casi todos los carcinomas de células renales esporádicos tienen una deleción del gen supresor tumoral *VHL*.

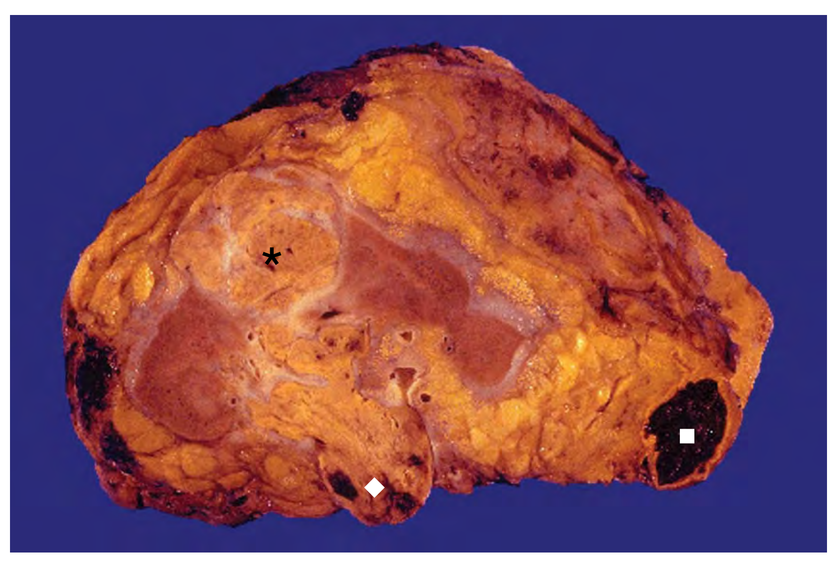


FIGURA 10-98 Carcinoma de células renales, vista macroscópica

Los carcinomas de células renales tienen una tendencia a invadir la vena renal (◆), como se muestra en este riñón extirpado, rodeado de tejido adiposo limitado por la fascia de Gerota. Pueden incluso ascender por la vena cava hasta el corazón derecho, pero incluso estos casos pueden ser tratados mediante intervención quirúrgica. En este caso, el tumor (*) ascendió por la vena cava y ocluyó la vena suprarrenal, provocando un infarto suprarrenal hemorrágico (■). Los carcinomas de células renales también pueden atravesar la cápsula renal. A veces metastatizan a localizaciones extrañas y también pueden producir metástasis solitarias que se extirpan sin que haya recidivas posteriores. Aproximadamente un cuarto de los casos se presentan inicialmente con lesiones metastásicas.

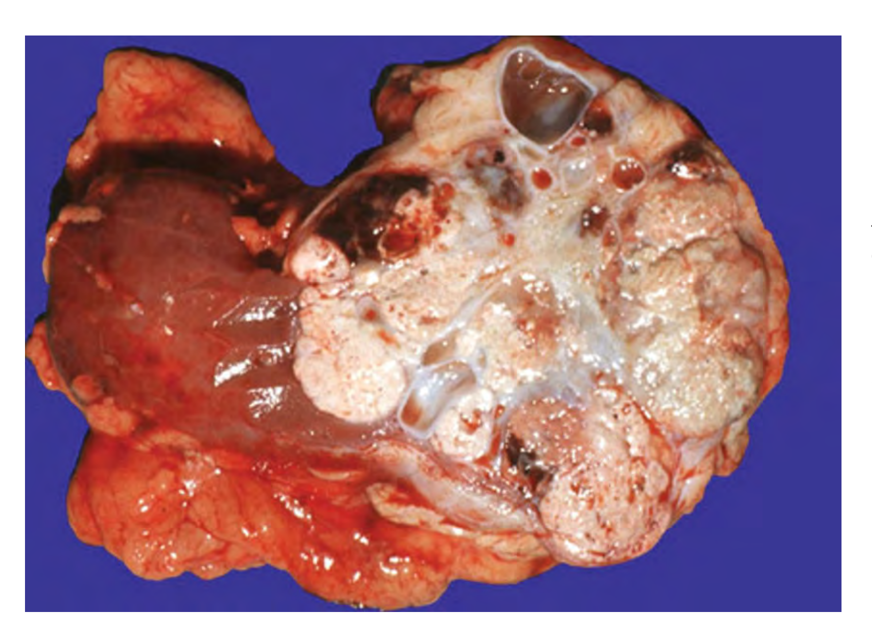


FIGURA 10-99 Carcinoma de células renales, vista macroscópica

Este carcinoma de células renales afecta al polo inferior del riñón. Es de gran tamaño, pero aún está bien circunscrito. Es habitual que esta neoplasia tenga un patrón de crecimiento localizado durante años, durante los cuales el tumor permanece asintomático. Esta superficie de corte tiene un aspecto abigarrado, con áreas blancas, amarillentas y marrones, así como zonas hemorrágicas y quísticas. Los signos y síntomas de presentación suelen ser dolor lumbar y hematuria. Algunos pacientes tienen síntomas generales como fiebre. Estas neoplasias son raras en pacientes menores de 40 años.

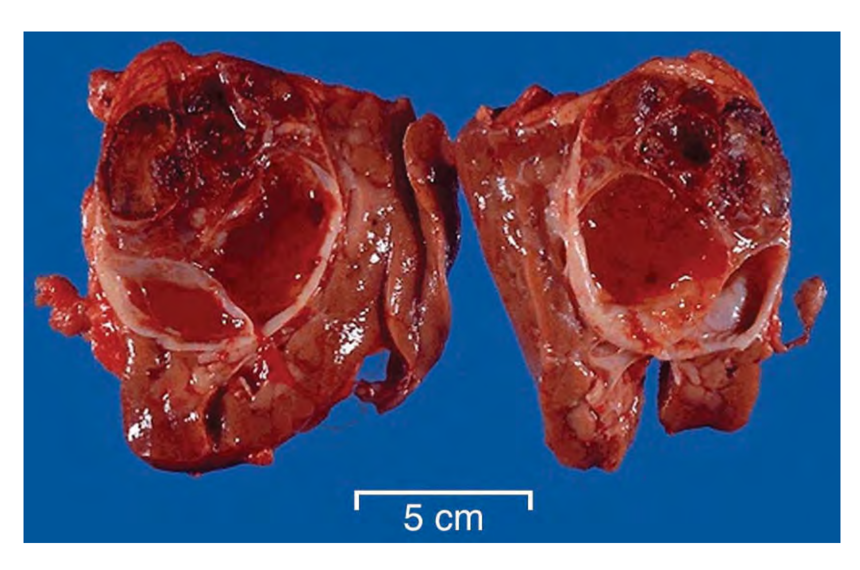
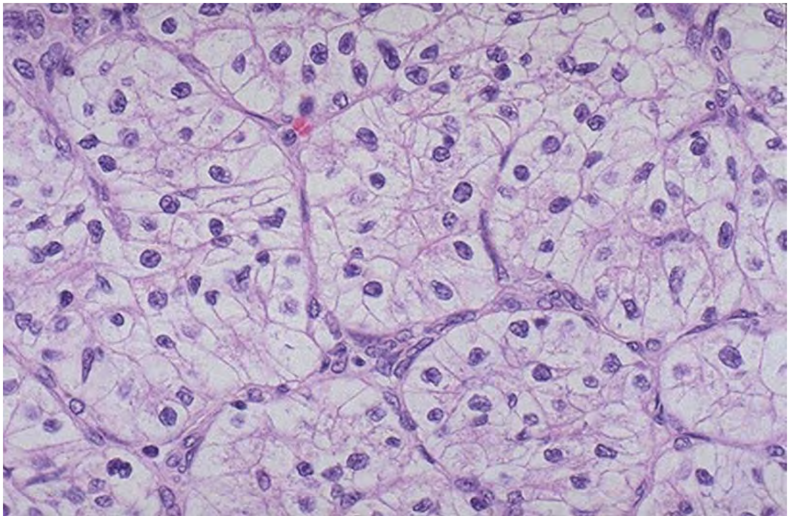
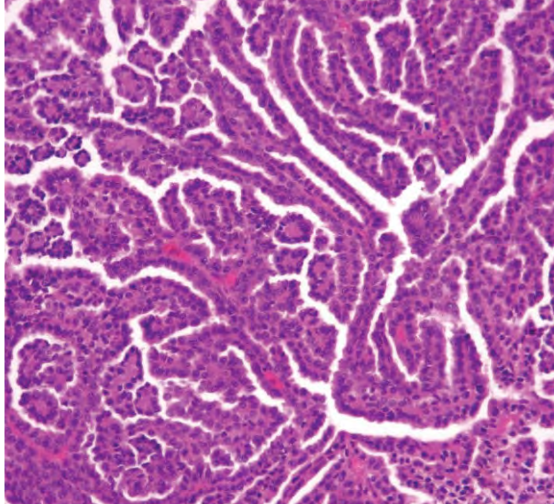


FIGURA 10-100 Carcinoma de células renales, vista macroscópica

Este carcinoma de células renales es, al corte, quístico con extensa hemorragia. Los quistes renales simples de gran tamaño pueden desarrollar extensa hemorragia organizativa e imitar este aspecto. Los carcinomas de células renales también pueden desarrollarse en la poliquistosis adquirida asociada a hemodiálisis. Los carcinomas de células renales a menudo se asocian a diversos síndromes paraneoplásicos, como policitemia por elaboración de eritropoyetina, hipercalcemia por producción tumoral de péptido relacionado con la paratormona y síndrome de Cushing, feminización o masculinización por síntesis de hormonas esteroideas.





FIGURAS 10-101 y 10-102 Carcinoma de células renales, vista microscópica

En la ilustración izquierda se aprecia que las células neoplásicas tienen abundante citoplasma claro y se disponen en nidos con vasos entre los mismos. Aproximadamente tres cuartos de los carcinomas de células renales tienen este patrón de citoplasma claro. Algunos tienen un patrón papilar, como se muestra a la derecha, con mutaciones del protooncogén *MET*. La rara variante cromófoba tiene células con abundante citoplasma rosado que recuerdan a la neoplasia renal benigna conocida como oncocitoma.

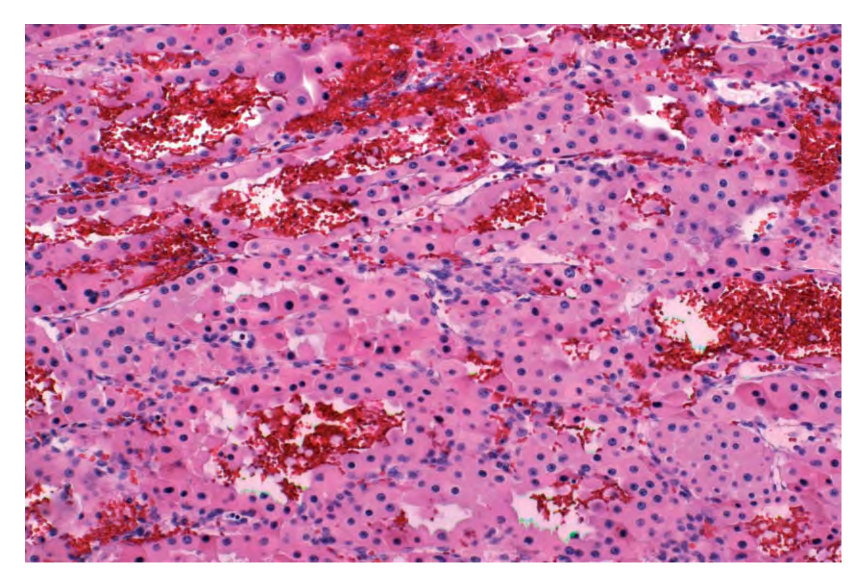


FIGURA 10-103 Oncocitoma, vista microscópica

Desde el punto de vista macroscópico, el oncocitoma se parece al carcinoma de células renales, pero tiende a tener un color marrón-pardo más uniforme. Se piensa que surge de las células intercaladas de los conductos colectores. Como se muestra aquí, las células neoplásicas son de tamaño muy uniforme, con citoplasma rosado prominente. Como otras neoplasias con diferenciación oncocítica, mediante microscopia electrónica se comprueba que el citoplasma está repleto de mitocondrias (haciendo quién sabe qué). Este tumor es responsable del 5 al 15% de las neoplasias del parénquima renal, pero tiene un buen pronóstico porque habitualmente se comporta de modo benigno. No se asocia a síndromes paraneoplásicos.

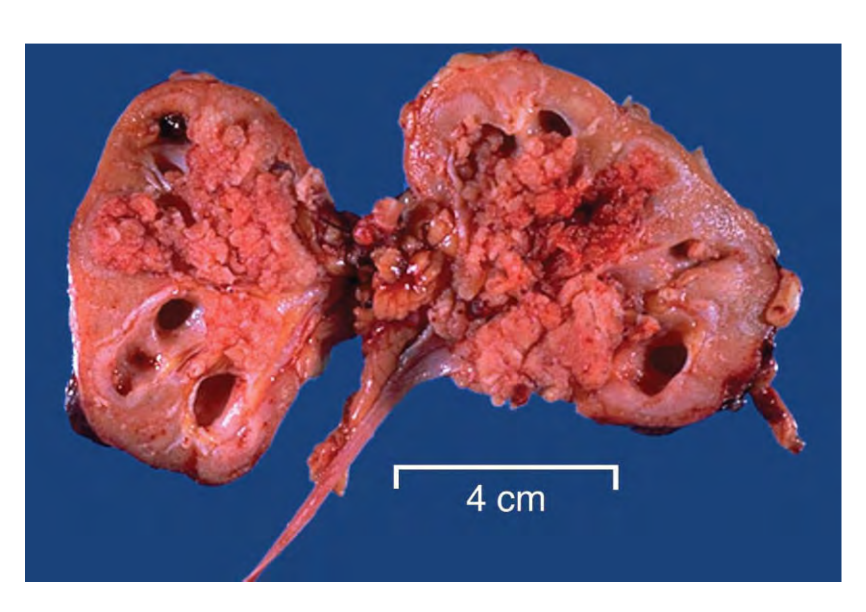


FIGURA 10-104 Carcinoma urotelial, vista macroscópica

Este riñón en corte sagital presenta una neoplasia multifocal que ha nacido del urotelio de los cálices y ha invadido el parénquima renal. Esta neoplasia de origen urotelial es responsable del 5 al 10% de los cánceres renales de los adultos. Puede haber otros focos neoplásicos en otras localizaciones del urotelio, como los uréteres y la vejiga urinaria. La hematuria, que es con frecuencia el síntoma de presentación, se inicia más precozmente en el curso de este tumor que en el carcinoma de células renales. Sin embargo, la mayoría de los carcinomas uroteliales aún se descubren en estadios avanzados. Al igual que en el carcinoma de células renales, el factor de riesgo principal es el tabaquismo.

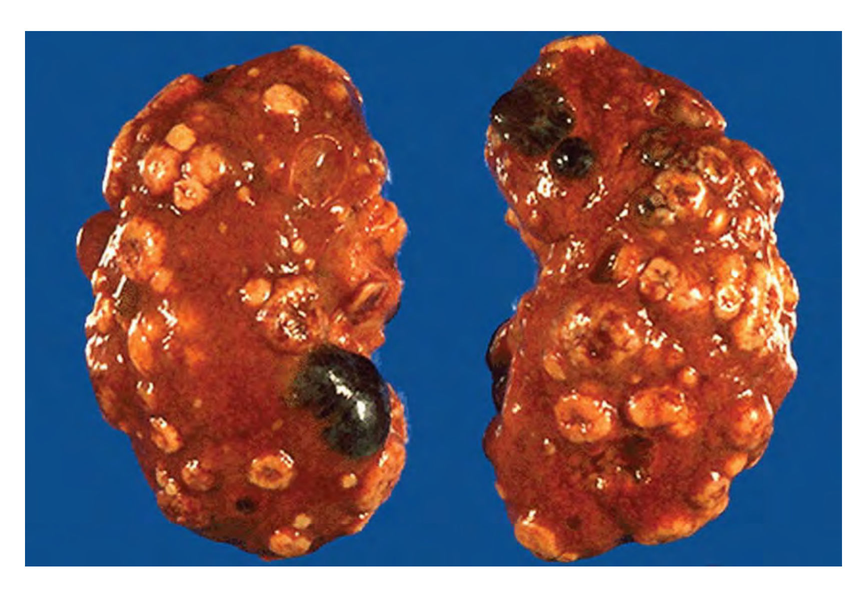


FIGURA 10-105 Metástasis renales, vista macroscópica

Estas masas irregulares, bilaterales y múltiples (muchas de las cuales tienen muescas centrales, o «umbilicaciones» por necrosis central) son metástasis renales de un carcinoma. Algunas de estas metástasis se han vuelto oscuras por la hemorragia. Los riñones no son un destino habitual de las metástasis, pero pueden afectarse cuando hay metástasis diseminadas desde una neoplasia primaria, habitualmente un carcinoma de pulmón, gastrointestinal o mama. La naturaleza focal de las metástasis implica que queda suficiente parénquima renal residual como para impedir la insuficiencia renal. Con las masas de mayor tamaño puede haber hematuria y dolor en la región lumbar.



FIGURA 10-106 Tumor de Wilms, vista macroscópica

Esta gran masa circunscrita, con una superficie de corte lobulada, surgió en el riñón de un niño. La edad media al hacer el diagnóstico es de 3 años. En el 25% de los casos hay hipertensión por aumento de la actividad de la renina. Entre los tumores de Wilms, el 60% de los bilaterales y el 4% de los unilaterales se asocian a malformaciones congénitas como el síndrome WAGR (tumor de *W*ilms, *a*niridia, anomalías *g*enitales, *r*etraso mental), el síndrome de Beckwith-Wiedemann (macroglosia, organomegalia, hemihipertrofia, hipoglucemia neonatal, tumores embrionarios) y el síndrome de Denys-Drash (trastornos intersexuales, nefropatía). Esta neoplasia es muy susceptible de tratamiento y tiene un pronóstico excelente, con una tasa global de curación de más del 80%.

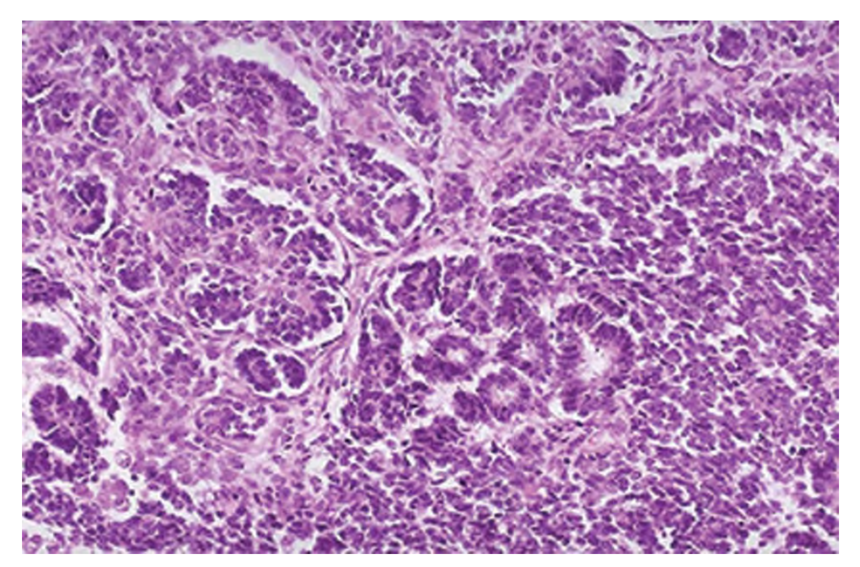


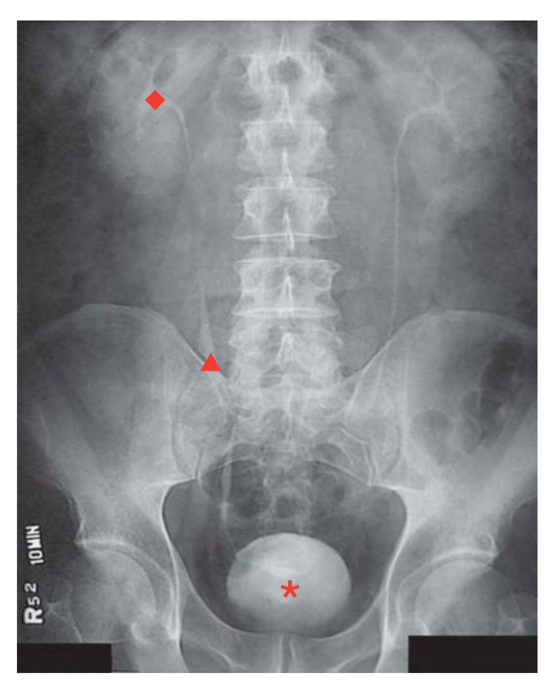
FIGURA 10-107 Tumor de Wilms, vista microscópica

El tumor de Wilms, desde el punto de vista microscópico, se parece a la zona nefrogénica primitiva del riñón fetal en desarrollo, con estructuras glomeruloides primitivas y una estroma celular. El tumor de Wilms se asocia a genes supresores tumorales: *WT1* se localiza en el cromosoma 11p13 y codifica un factor de transcripción crítico para el desarrollo normal de los riñones y las gónadas; *WT2*, localizado en el cromosoma 11p15, está relacionado con el síndrome de Beckwith-Wiedemann.

CAPÍTULO 11



Vías urinarias inferiores



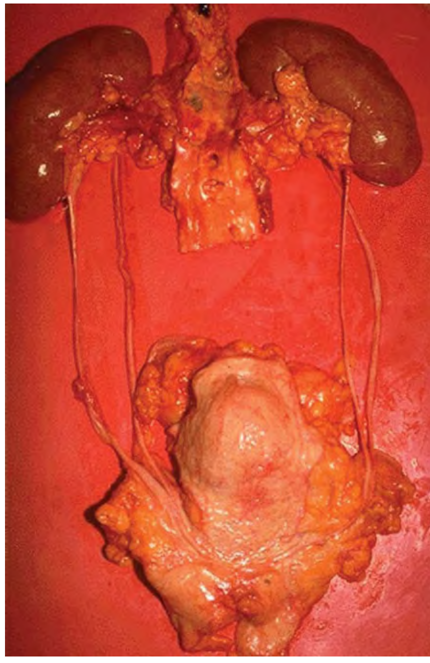


FIGURA 11-1 Vía urinaria, radiografía

Esta pielografía intravenosa pone de manifiesto una vía urinaria normal, en la que el material de contraste rellena las pelvis renales (◆), a continuación los uréteres (▲) y finalmente la vejiga urinaria (*).

FIGURA 11-2 Uréteres dobles, vista macroscópica

Dos uréteres emergen de cada riñón y se dirigen a la vejiga urinaria, que está abierta por su cara anterior. Hay un segmento de aorta entre los riñones normales. Uno de cada 150 individuos tiene una duplicación parcial o completa de uno o ambos uréteres. Hay una tendencia a la obstrucción urinaria, debido al flujo anormal de orina y a la entrada muy próxima de los dos uréteres en la vejiga urinaria, pero este proceso suele ser un hallazgo incidental.

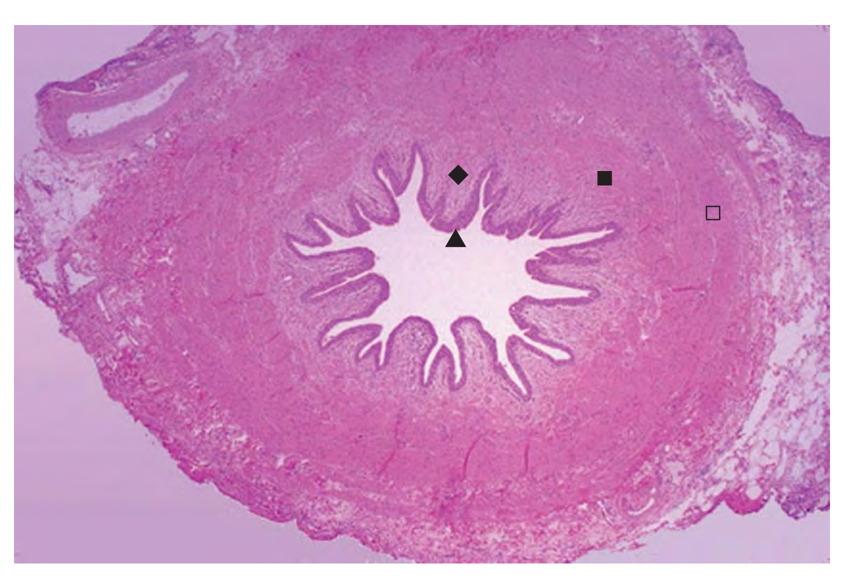


FIGURA 11-3 Uréter normal, vista microscópica

Aquí se muestra un corte transversal de un uréter normal, a bajo aumento, con una capa longitudinal interna (■) y una capa circular externa (□) de músculo liso (dispuestas al revés que en el intestino), que son la base del movimiento peristáltico de la orina desde la pelvis renal hasta la vejiga urinaria. Hay urotelio (▲) y lámina propia subyacente (◆). Habitualmente, la luz permanece casi completamente cerrada, puesto que los uréteres no almacenan orina. De hecho, la estasis prolongada de líquidos predispone a la infección de la vía urinaria.



FIGURA 11-4 Estenosis de la unión ureteropélvica, vista macroscópica

Hay cicatrización irregular de la superficie cortical de este riñón, como consecuencia de la obstrucción crónica y el desarrollo de pielonefritis aguda y crónica. La pelvis renal (*) se encuentra muy dilatada, pero no así el uréter (◆), lo que indica que el punto de obstrucción está en la unión ureteropélvica (▲). Este proceso se suele presentar en la infancia y afecta con más frecuencia al sexo masculino. Ésta es la causa más común de hidronefrosis en los recién nacidos y los niños.



FIGURA 11-5 Hidrouréter, vista macroscópica

Una obstrucción de larga duración (congénita) del orificio ureteral, en el cual se ha insertado una sonda metálica, ha provocado el hidrouréter y la hidronefrosis graves que se muestran aquí. Este paciente presentaba infecciones recurrentes del tracto urinario, complicadas por pielonefritis.

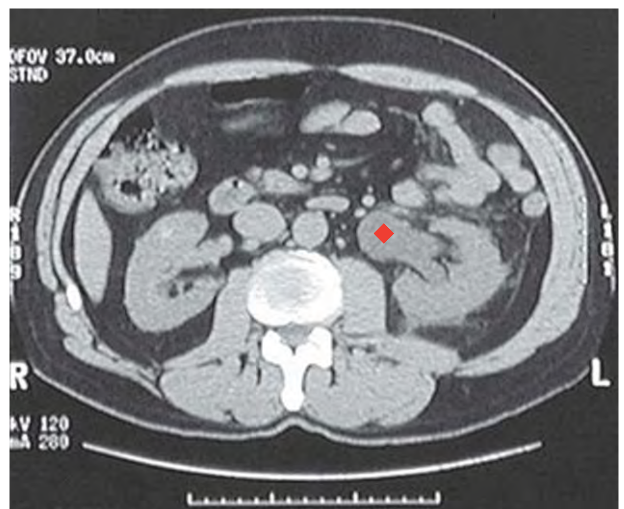


FIGURA 11-6 Hidrouréter, tomografía computarizada

El uréter izquierdo (◆), visible en la proximidad de la pelvis renal izquierda en esta TC abdominal, presenta hidrouréter secundario a la obstrucción producida por la presencia de cálculos en la vía urinaria.

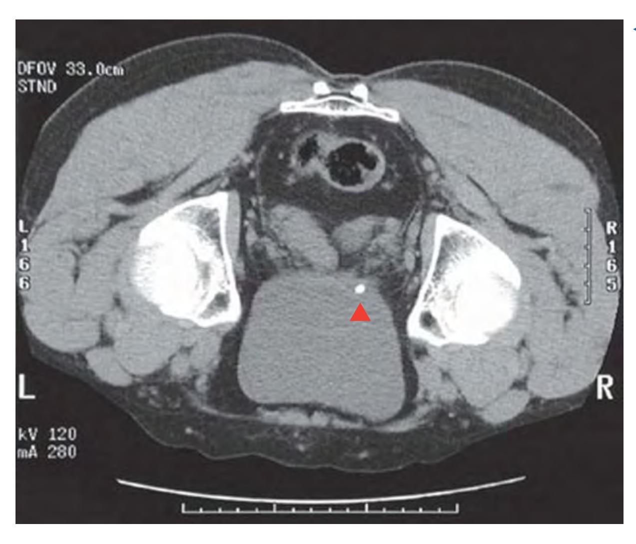


FIGURA 11-7 Cálculo ureteral, tomografía computarizada

La TC que aquí se muestra está tomada en decúbito prono (al contrario de la posición habitual en la TC, que se hace con el paciente en decúbito supino) y pone de manifiesto un cálculo ureteral brillante (▲) en la unión vesicoureteral. Puesto que la mayoría de los cálculos de las vías urinarias contienen calcio (oxalato cálcico o fosfato cálcico), tienen un aspecto brillante en las imágenes radiográficas. Los cálculos radiotransparentes suelen estar compuestos de ácido úrico, siendo raros los cálculos de cistina.



FIGURA 11-8 Ureteritis quística, vista macroscópica

La mucosa ureteral pone de manifiesto pequeñas elevaciones de superficie lisa y aspecto brillante. Se trata de una *ureteritis quística,* en la que hay áreas quísticas de metaplasia glandular secundarias a inflamación, con la producción de nódulos quísticos de 1 a 5 mm de tamaño. El proceso afecta con más frecuencia a la vejiga urinaria, y entonces recibe el nombre de *cistitis quística*.



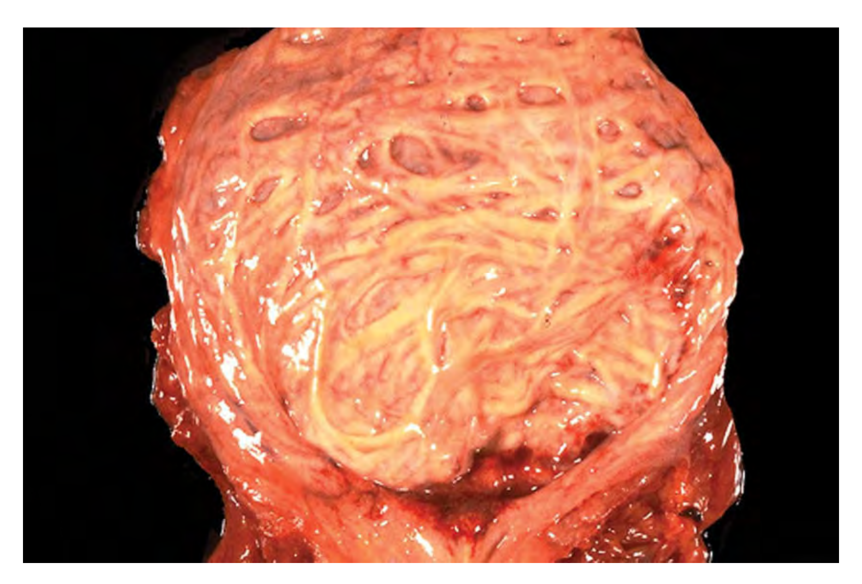


FIGURA 11-9 Vejiga urinaria, vista macroscópica

Esta vejiga urinaria, abierta en la autopsia por su cara anterior, tiene una forma y tamaño normales, pero hay trabeculación prominente de la mucosa. Esto es secundario a la hipertrofia muscular de la vejiga urinaria asociada a la obstrucción de la salida de la vejiga por hiperplasia prostática nodular. Las evaginaciones de la mucosa situadas entre las trabéculas musculares son «seudodivertículos», que carecen de capa muscular completa. La estasis por la obstrucción también predispone a infecciones de la vía urinaria, ya que hay vaciamiento incompleto de la vejiga, con orina residual. La obstrucción uretral también puede producir, a la larga, hidrouréter e hidronefrosis bilaterales.

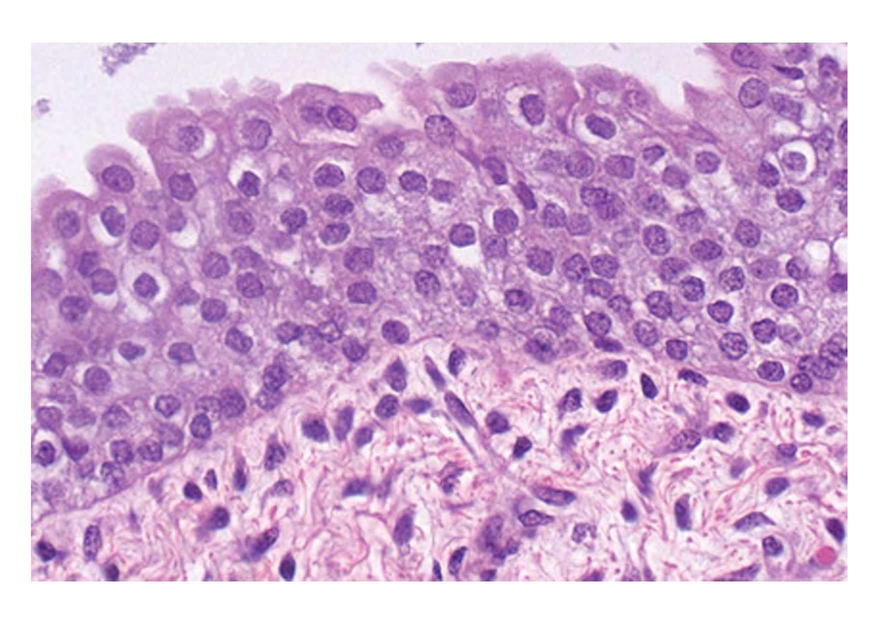


FIGURA 11-10 Vejiga urinaria normal, vista microscópica

Aquí se muestra a gran aumento, revistiendo la vejiga urinaria, el epitelio de transición normal y la membrana basal subyacente. La capa más superficial de células (la capa de «células en paraguas») es muy distensible y permite el llenado de la vejiga urinaria. El urotelio vesical produce una secreción mucoide que tiene propiedades antibacterianas naturales. Este rasgo, junto con el vaciamiento completo normal de la vejiga, ayuda a prevenir las infecciones urinarias.

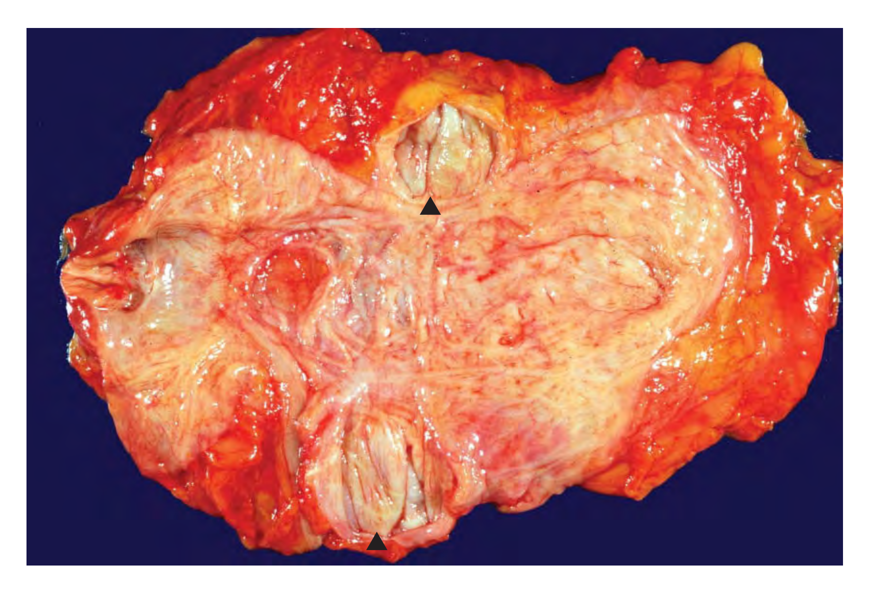


FIGURA 11-11 Divertículo de la vejiga urinaria, vista macroscópica

Hay dos divertículos (▲) en esta vejiga urinaria, abierta en la autopsia por la cara anterior. La salida uretral está a la izquierda y la cúpula vesical a la derecha. El divertículo es una evaginación en forma de saco. El divertículo de la vejiga urinaria puede ser congénito y «verdadero», y entonces, como se ve aquí, tiene una capa muscular completa, o puede ser adquirido, por obstrucción. Los divertículos tienen tendencia a la estasis y vaciamiento incompleto, con lo que aumenta el riesgo de infección urinaria.

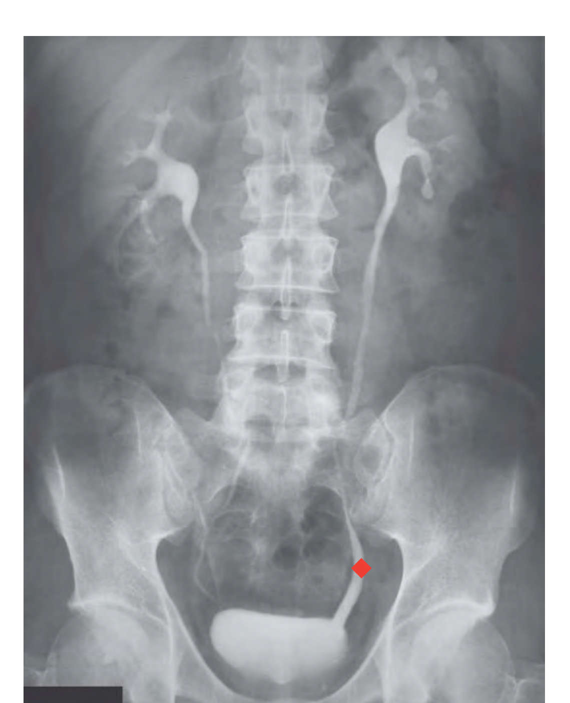


FIGURA 11-12 Reflujo vesicoureteral, radiografía

La insuficiencia de la válvula vesicoureteral permite el reflujo de la orina hacia el uréter, lo que predispone a las infecciones urinarias (en particular, la pielonefritis) por vaciamiento incompleto y presencia de orina residual. Este urograma intravenoso, practicado a un paciente con reflujo vesicoureteral de larga duración, pone de manifiesto la dilatación del uréter derecho (◆), en tanto que el uréter izquierdo es normal. Este proceso puede ser congénito, por ausencia o acortamiento de la porción intravesical del uréter, y entonces afecta a los niños, o puede ser adquirido, de presentación en los adultos, por pérdida de la inervación de la vejiga urinaria tras lesiones de la médula espinal.

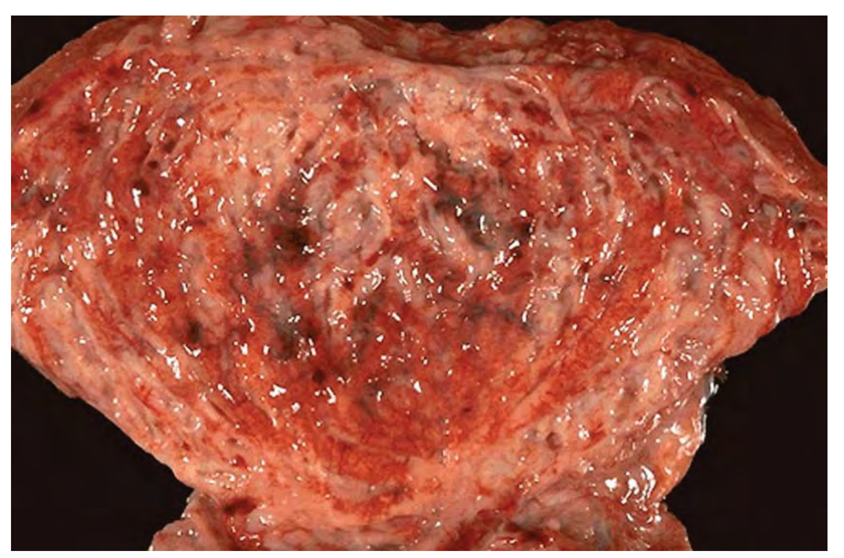


FIGURA 11-13 Cistitis, vista macroscópica

Esta vejiga urinaria, abierta en la autopsia por la cara anterior, pone de manifiesto hiperemia de la mucosa, con cistitis aguda, que suele ser secundaria a infecciones bacterianas. El organismo más habitual es *Escherichia coli*, pero también pueden estar implicados *Proteus, Klebsiella*, *Staphylococcus saprophyticus*, enterococos y estreptococos del grupo B. En las infecciones urinarias complicadas (las nosocomiales o las asociadas a anomalías subyacentes como las obstrucciones, los cálculos urinarios o las sondas permanentes), el espectro de agentes causales es más amplio y abarca *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella* spp. (incluyendo *K. pneumoniae*), *Serratia*, *E. coli* y otros miembros de la familia de las *Enterobacteriaceae*.

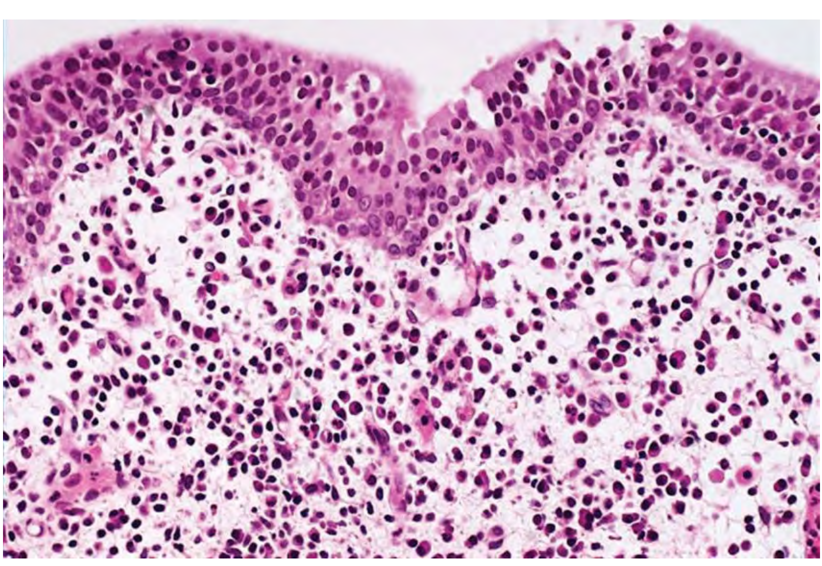


FIGURA 11-14 Cistitis, vista microscópica

Aquí se ven abundantes células inflamatorias en la submucosa. Las infecciones urinarias tienden a ser recurrentes y, de este modo, los episodios de cistitis aguda se convierten en cistitis crónica, con componentes de células inflamatorias agudas y crónicas y engrosamiento fibroso de la muscularis. Las manifestaciones clínicas características son polaquiuria, dolor suprapúbico y disuria, con quemazón o dolor al orinar. Los casos más extensos pueden presentar fiebre y malestar general. Las infecciones urinarias son frecuentes, sobre todo en las mujeres, cuya uretra es más corta que la de los hombres. La obstrucción de la vía urinaria aumenta el riesgo de infección.

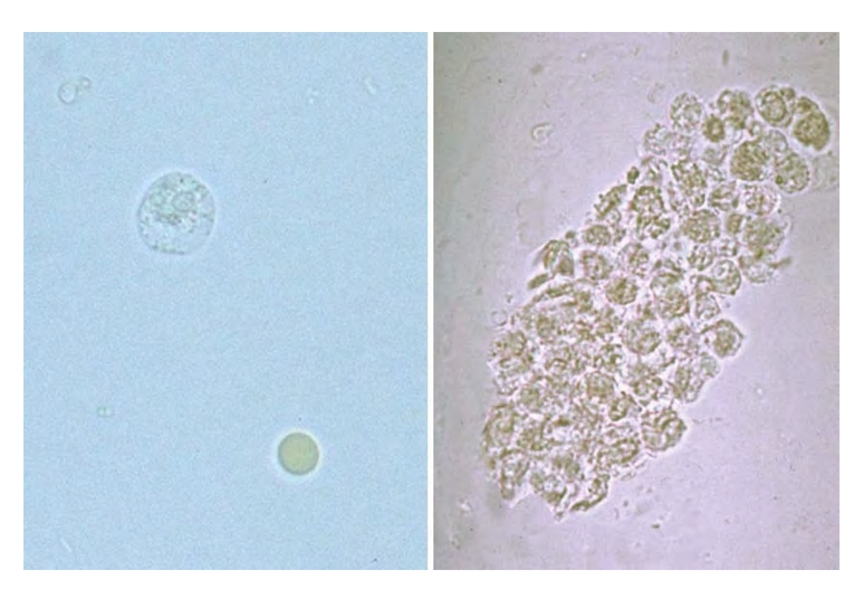


FIGURA 11-15 Leucocitos en la orina, vista microscópica

La inflamación de la vía urinaria a menudo se acompaña de la presencia de leucocitos, habitualmente neutrófilos, y se suele asociar a infecciones urinarias. La mayoría de las infecciones urinarias están causadas por organismos bacterianos. Además de las infecciones, pueden ser causa de inflamación los cálculos, las neoplasias, las glomerulonefritis y los traumatismos. En la ilustración izquierda hay un leucocito, junto a un hematíe para poder comparar el tamaño y la morfología. El cilindro leucocitario visible a la derecha procede de los túbulos contorneados distales o los conductos colectores y, por tanto, es secundario a nefropatías como la glomerulonefritis o la nefritis intersticial. La positividad para esterasa leucocitaria en el análisis de orina con *dipstick* sugiere la presencia de leucocitos, incluso si no están intactos y no son reconocibles al examen microscópico.

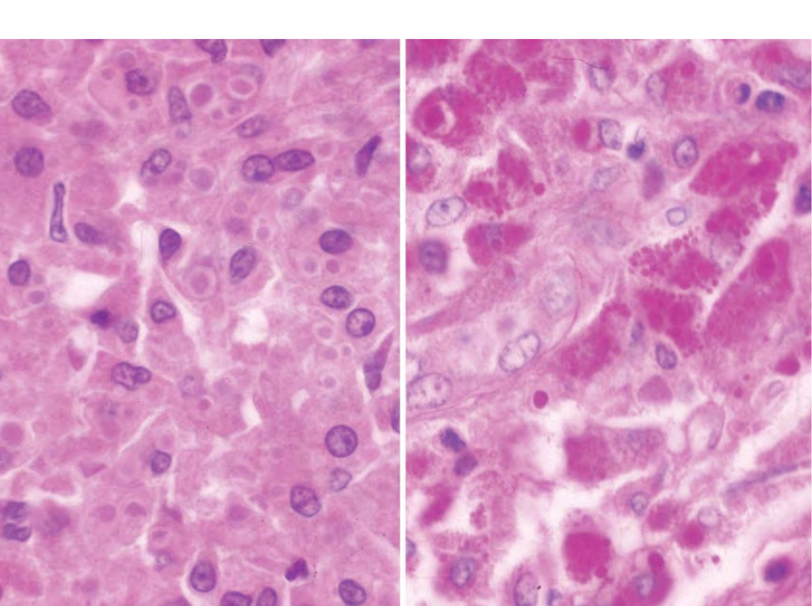


FIGURA 11-16 Malacoplaquia, vista microscópica

Obsérvense los cuerpos redondeados de Michaelis-Gutmann, que son concreciones de calcio dentro de los macrófagos. En la ilustración izquierda se muestran con la tinción de hematoxilina-eosina y en el derecho con la tinción de PAS. La malacoplaquia produce placas en la mucosa, que son visibles en la cistoscopia y deben distinguirse del carcinoma en la biopsia. La malacoplaquia es una respuesta inflamatoria peculiar a la infección crónica, habitualmente por *E. coli* o *Proteus*. El gran número de macrófagos sugiere defectos de la fagocitosis, con acumulación de productos bacterianos.

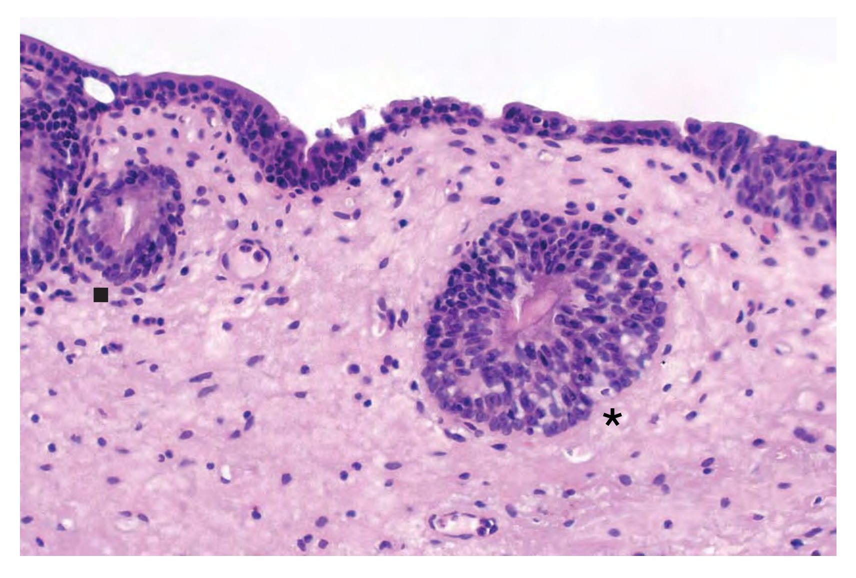


FIGURA 11-17 Cistitis quística y glandular, vista microscópica

En la lámina propia se ven nidos de epitelio transicional (nidos de Brunn). La aparición, en el interior de los nidos, de espacios quísticos que contienen líquido seroso se denomina *cistitis quística* (*), en tanto que la metaplasia de los nidos a epitelio cuboideo o cilíndrico se denomina *cistitis glandular* (■). Ya que ambos fenómenos a menudo coexisten, se aplica el término *cistitis quística y glandular*. Se trata de un hallazgo incidental común en los adultos y, puesto que los quistes miden entre 0,1 y 1 cm, forman nódulos que se biopsian durante la cistoscopia ante la sospecha de carcinoma; sin embargo, no comportan riesgo de malignidad.



FIGURA 11-18 Carcinoma urotelial, vista macroscópica

Esta vejiga urinaria, extirpada a un varón con historia de tabaquismo y hematuria, pone de manifiesto numerosas masas de carcinoma urotelial, que puede surgir en cualquier localización donde haya urotelio, pero que es más común en la vejiga. El carcinoma urotelial es con frecuencia multifocal y tiene tendencia a la recidiva. Además del tabaquismo, los factores de riesgo son la exposición a los compuestos de arilamina (como la 2-naftilamina), la infección crónica por *Schistosoma haematobium*, el abuso de analgésicos, la exposición a la ciclofosfamida y la radioterapia previa.

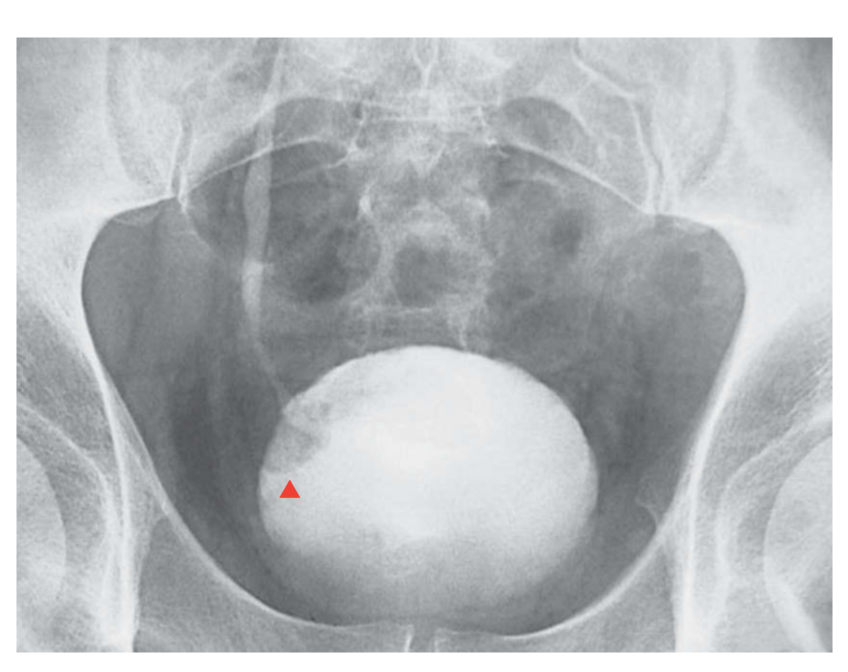


FIGURA 11-19 Carcinoma urotelial, radiografía

Esta pielografía intravenosa pone de manifiesto una neoplasia (▲) que está situada en la vecindad del orificio ureteral derecho y produce un defecto de repleción de la vejiga urinaria. El carcinoma urotelial se desarrolla cuando hay alteraciones de los genes supresores tumorales, habitualmente deleciones de 9p (9p21). Estas deleciones afectan al gen supresor tumoral *p16INK4a,* que codifica un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas. Estas mutaciones son más propias de los tumores papilares. Otras mutaciones afectan al gen *p53*, más a menudo en el carcinoma *in situ* (CIS), y al gen *RB*, en particular cuando las lesiones son invasivas. Una vez se ha tratado el carcinoma urotelial, se puede llevar a cabo el seguimiento del paciente con exámenes citológicos periódicos de la orina a la búsqueda de células atípicas y exámenes citoscópicos, por el riesgo de desarrollo multifocal de otros carcinomas uroteliales.

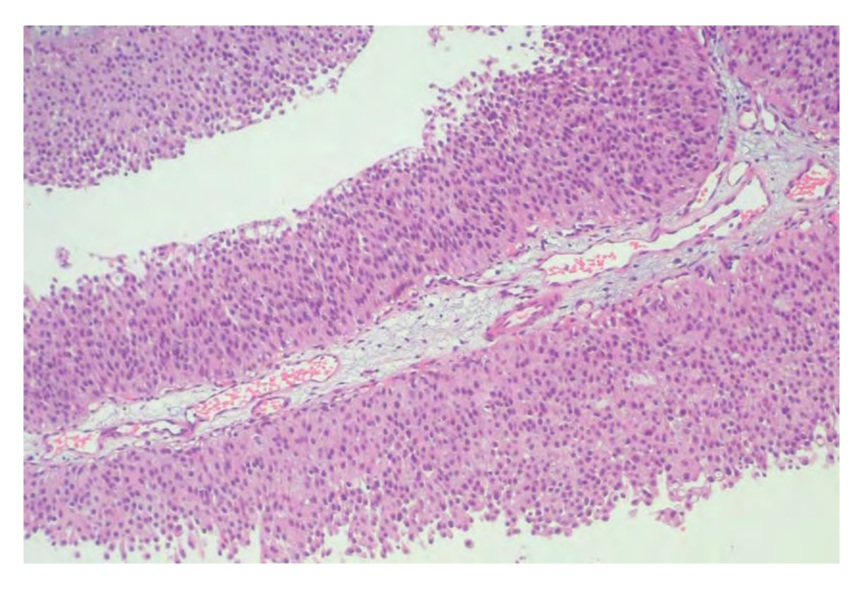


FIGURA 11-20 Carcinoma urotelial, vista microscópica

Obsérvese la proyección digitiforme de esta papila, que tiene un eje fibrovascular tapizado por una capa muy gruesa y desorganizada de células transicionales neoplásicas con atipia grave. Los carcinomas uroteliales que surgen a partir de lesiones papilares tienden a ser exofíticos y no invasivos. Sin embargo, a partir del CIS se origina un carcinoma urotelial «plano» más proclive a la invasión. El grado y el estadio determinan el pronóstico. La invasión de la muscularis significa que el control del tumor es difícil de conseguir con tan sólo la escisión local y que, por tanto, hay que realizar una cistectomía.

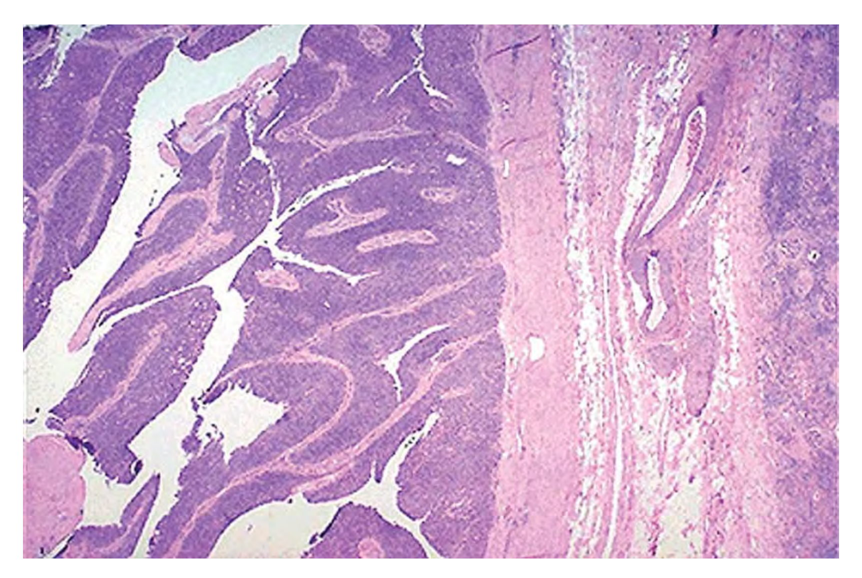


FIGURA 11-21 Carcinoma urotelial, vista microscópica

Este carcinoma urotelial de la vejiga urinaria, mostrado a bajo aumento, pone de manifiesto proyecciones papilares en la parte izquierda de la imagen. El tumor está lo suficientemente diferenciado como para parecerse algo al urotelio normal, pero es irregular y con núcleos hipercromáticos, y por tanto es de grado 2 (en una escala de 1 a 3). En la parte derecha de la imagen no se identifica invasión.

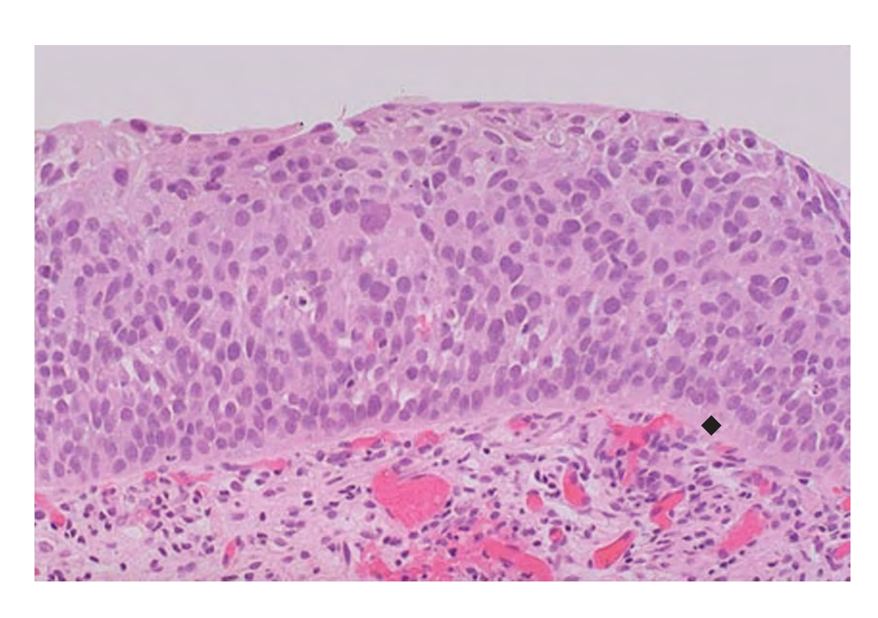


FIGURA 11-22 Carcinoma urotelial, vista microscópica

Este caso es un CIS urotelial. Obsérvese cómo las células atípicas forman una capa epitelial desorganizada que ocupa todo el grosor del urotelio pero no atraviesa la membrana basal (rombo). Sin embargo, en el urotelio la presencia de *cualquier* célula maligna por encima de la membrana basal justifica el diagnóstico de CIS. El CIS es con frecuencia asintomático. En la exploración cistoscópica el CIS puede ofrecer sólo la apariencia de un área plana de eritema o granularidad. A menudo es multifocal.



FIGURA 11-23 Obstrucción de la salida de la vejiga urinaria, vista macroscópica

A la izquierda se ve una próstata muy aumentada de tamaño en la que no sólo los lóbulos laterales se encuentran agrandados, sino que también hay aumento del lóbulo medio. La compresión de la uretra prostática por el lóbulo medio aumentado de tamaño produjo obstrucción crónica de la vía urinaria. En consecuencia, la vejiga urinaria se volvió grande e hipertrófica, al tener que vencer la obstrucción en cada micción. Ésa es la razón por la cual la superficie de la vejiga urinaria tiene un aspecto trabeculado. Obsérvese también la presencia de otra causa de obstrucción: un cálculo marrón-amarillento. La obstrucción aumenta el riesgo de infección de la vía urinaria. También puede producir hidrouréter e hidronefrosis.



FIGURA 11-24 Carúncula uretral, vista macroscópica

Obsérvese el pequeño nódulo rojo que hay en el orificio de la uretra. Estas lesiones inflamatorias alcanzan de 1 a 2 cm de tamaño. Su localización hace que sufran traumatismos frecuentes, con dolor y hemorragia. Las carúnculas son raras, siendo más frecuentes en los adultos que en los niños. Obsérvese que en este caso el pene pone de manifiesto hipospadias grave, hecho que probablemente potenció la inflamación y contribuyó a la formación de la carúncula.

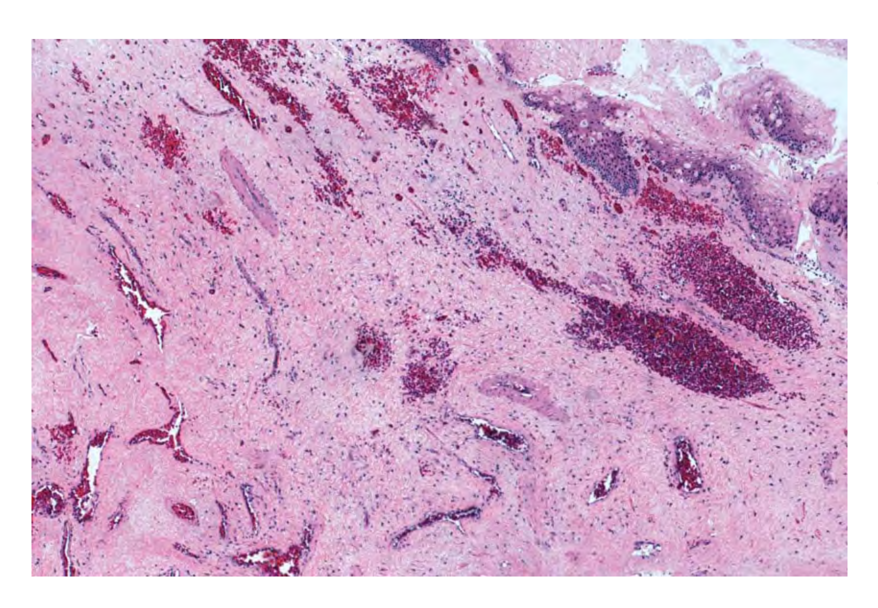


FIGURA 11-25 Carúncula uretral, vista microscópica

La carúncula tiene un aspecto semejante al tejido de granulación, con múltiples canales vasculares dispuestos en una estroma colágena. En este caso, el epitelio de revestimiento es escamoso, pero también puede ser transicional. Hay células inflamatorias dispersas. Las carúnculas se tratan mediante extirpación quirúrgica.

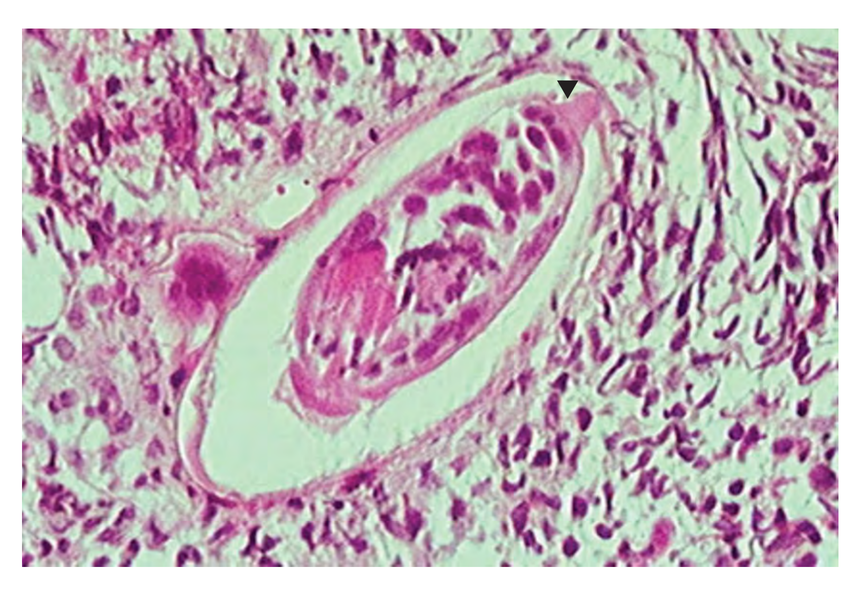


FIGURA 11-26 Esquistosomiasis, vista microscópica

Aquí se observa a gran aumento, en la pared de la vejiga urinaria, un huevo de *Schistosoma haematobium* con un espolón terminal (▼). Los esquistosomas se propagan en caracoles en medio acuático, y las cercarias infecciosas penetran la piel humana. Los gusanos adultos de *S. haematobium* residen en las venas de la pelvis, produciendo huevos que se introducen en la vejiga urinaria y ocasionan inflamación granulomatosa crónica, con fibrosis, uropatía obstructiva y riesgo de carcinoma de células escamosas. Las formas adultas de *Schistosoma mansoni* y *Schistosoma japonicum* habitan el sistema venoso portal, liberando huevos que viajan hasta el hígado e inducen inflamación granulomatosa, con fibrosis e hipertensión portal.

CAPÍTULO 12



Aparato genital masculino



FIGURA 12-1 Genitales externos normales, vista macroscópica

Aquí se muestra el aspecto normal de los genitales externos masculinos. Obsérvese el glande (*) y el prepucio (■) (superficies mucosas) en este pene circuncidado. El cuerpo (◆) del pene se halla revestido por epitelio escamoso estratificado, al igual que el escroto (□), con su rafe medio (▲).

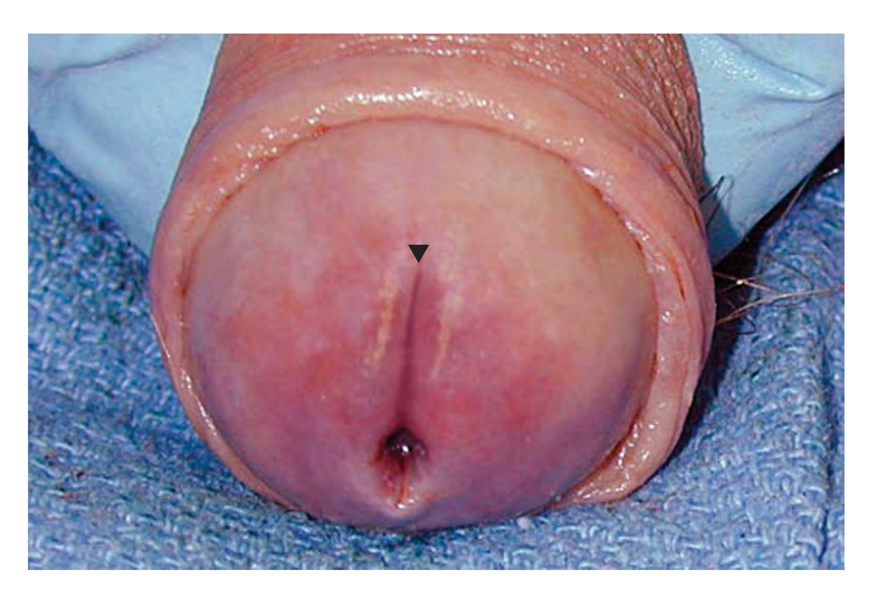


FIGURA 12-2 Epispadias, vista macroscópica

Este surco (▼) en la cara dorsal del pene, que se prolonga por una corta distancia desde el meato uretral, es una anomalía conocida como *epispadias*. Es frecuente y puede presentar varios grados de gravedad, pero en este caso no es grave. Sin embargo, cuando es grave y afecta extensamente al dorso del pene, puede dificultar la micción y la eyaculación. La abertura puede estar parcialmente obstruida, lo que predispone a las infecciones urinarias. El prepucio de este pene no circuncidado está retraído. Esta anomalía puede asociarse a otras de las vías urinarias y también a la criptorquidia.



FIGURA 12-3 Hipospadias, vista macroscópica

El catéter urinario que aquí se muestra se aloja en un surco de la cara inferior del pene y se introduce en la uretra. Esta abertura anómala se conoce como *hipospadias*. Esta anomalía afecta a aproximadamente 1 de cada 300 niños nacidos vivos, y puede provocar problemas relacionados con la micción y la eyaculación. Puede haber constricción de la abertura, lo que aumenta el riesgo de infecciones urinarias.





FIGURA 12-4 Balanopostitis, vista macroscópica

El glande del pene, en la zona que rodea al meato uretral, pone de manifiesto eritema y exudado pardusco focal, característicos de la balanitis. El prepucio retraído (*) también presenta inflamación aguda, proceso que se conoce como *postitis*. En conjunto, este proceso inflamatorio recibe el nombre de *balanopostitis*. Los agentes infecciosos causales son *Candida albicans*, *Gardnerella* y bacterias piógenas como *Staphylococcus aureus*. La acumulación de esmegma (células epiteliales descamadas y residuos) bajo el prepucio facilita la infección. La persistencia del proceso inflamatorio predispone a la fimosis, en la cual no puede retraerse el prepucio.

FIGURA 12-5 Enfermedad de Bowen, vista macroscópica

El carcinoma *in situ* (CIS) de los genitales externos masculinos se denomina *enfermedad de Bowen* cuando hay lesión en placa. Este proceso es inicialmente indoloro, pero las lesiones de mayor tamaño pueden tener eritema, ulceración o formación de costras. El término *eritroplasia de Queyrat* se reserva para el CIS de las superficies mucosas (glande o prepucio). La papulosis bowenoide se presenta en pacientes jóvenes como múltiples lesiones papulares de color marrón-rojizo. Desde el punto de vista microscópico, todas estas lesiones tienen células escamosas displásicas que afectan a todo el grosor del epitelio, sin invasión de la membrana basal. A la larga, el carcinoma de células escamosas se hace invasivo en aproximadamente el 10% de los casos.



FIGURA 12-6 Carcinoma de células escamosas, vista macroscópica

En esta pieza de penectomía hay un gran carcinoma invasivo que se inició en la región de la cabeza de un pene no circuncidado. La neoplasia es pardo-rojiza y nodular, con una superficie ulcerada. Estas lesiones se asocian estrechamente a la infección por el papilomavirus humano (HPV), en particular los tipos 16 y 18. También se encuentran implicados otros factores, como el tabaquismo y la falta de circuncisión. La mayoría de los pacientes con esta enfermedad tienen más de 40 años. Cuando se producen las metástasis, son los ganglios linfáticos inguinales e ilíacos los que se afectan con más frecuencia. La negación de la enfermedad y el miedo por parte del paciente pueden retrasar el tratamiento.

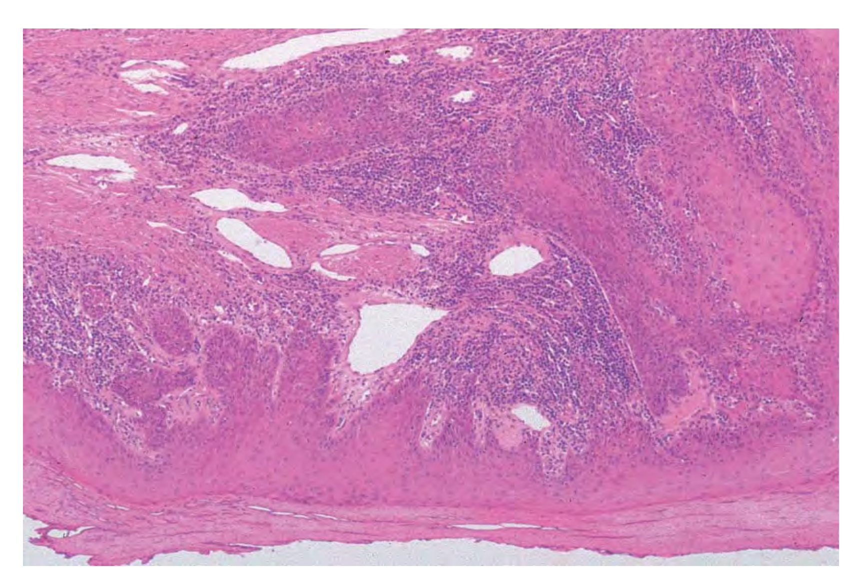


FIGURA 12-7 Carcinoma de células escamosas, vista microscópica

Hay lengüetas de carcinoma invasivo bien diferenciado que penetran los cuerpos cavernosos del pene y se acompañan de infiltrados de células inflamatorias. Al igual que el cáncer de cerviz en las mujeres, el carcinoma de pene se correlaciona con más frecuencia con la infección por HPV, y los mismos tipos (16 y 18) son los más agresivos. La fimosis, con acumulación de esmegma, es otro factor de riesgo, siendo muy baja la incidencia de cáncer de pene en los hombres circuncidados. Las metástasis iniciales afectan con más frecuencia a los ganglios linfáticos ilíacos e inguinales.

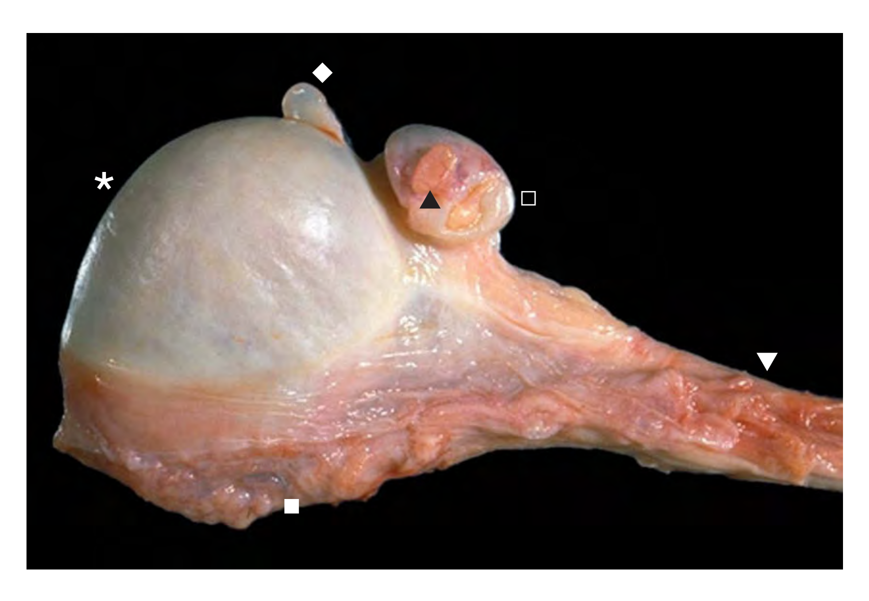


FIGURA 12-8 Testículo normal, vista macroscópica

Aquí se muestra un testículo normal y las estructuras adyacentes, incluyendo el cuerpo del testículo (*), el epidídimo (□) y el cordón espermático (▼). Obsérvese la presencia de dos estructuras vestigiales, el apéndice testicular (◆) y el apéndice epididimario (▲). El plexo venoso pampiniforme (■) tiene una localización posterior al cuerpo testicular. El testículo normal desciende al abdomen inferior bajo la influencia de la sustancia inhibidora mülleriana. El descenso final al escroto en el tercer trimestre de desarrollo fetal se realiza bajo la influencia de los andrógenos, cuya concentración aumenta progresivamente. La falta del descenso normal da lugar a criptorquidia. Las células de Leydig del testículo criptorquídico funcionan con normalidad, pero la temperatura corporal elevada inhibe la espermatogénesis.

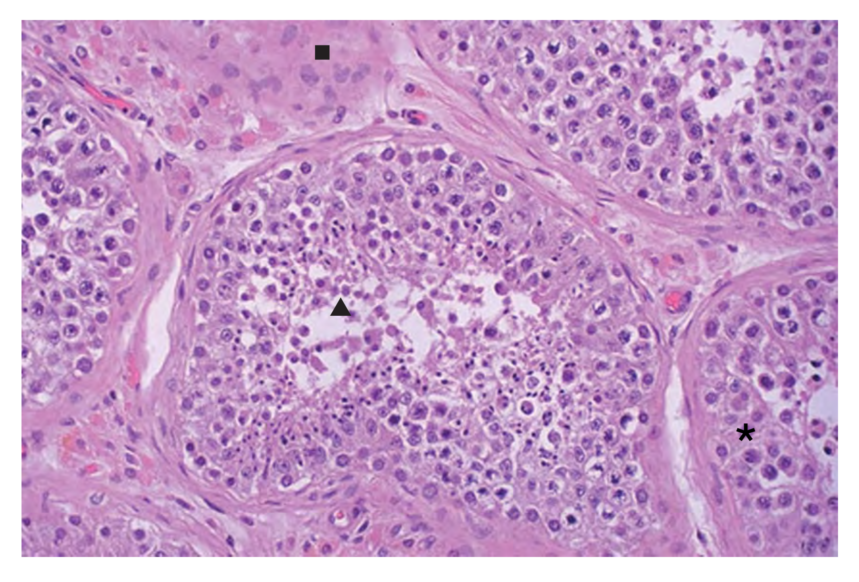


FIGURA 12-9 Testículo normal, vista microscópica

Estos túbulos seminíferos contienen numerosas células germinales (*). Las células de Sertoli no son llamativas, ya que su citoplasma atenuado se entremezcla con las células germinales. En el centro de los túmulos se ven pequeños espermatozoides oscuros y alargados, lo que significa que hay espermatogénesis activa. El recuento normal de espermatozoides es de 80 a 150 millones/ml de eyaculado. En el intersticio, situado entre los túbulos, se ven pequeños grupos nodulares de células de Leydig (■), de color rosado, que segregan testosterona bajo la influencia de la hormona luteinizante. Obsérvese la presencia de pigmento marrón dorado en el intersticio, que proporciona al parénquima testicular el color marrón pálido al examen macroscópico. Las células de Sertoli segregan inhibina, que actúa sobre la adenohipófisis inhibiendo la liberación de hormona folículo-estimulante, que estimula la espermatogénesis.



FIGURA 12-10 Criptorquidia, vista macroscópica

El testículo visible a la izquierda, pequeño y blanquecino, está atrófico, en tanto que el testículo contralateral presenta un aspecto normal. Este testículo izquierdo no descendió al escroto durante el desarrollo fetal, sino que permaneció en el abdomen. Este proceso se conoce como *criptorquidia* y es unilateral en el 75% de los casos. También puede haber hernia inguinal. La función de las células de Leydig permanece normal. Los testículos criptorquídicos no desarrollan la espermatogénesis normal, al menos que se les coloque en el escroto antes de la edad de 5 años, pues el deterioro comienza ya a los 2 años. Si la criptorquidia es unilateral, la espermatogénesis del testículo normal puede impedir la infertilidad. Sin embargo, la criptorquidia se asocia a un riesgo aumentado de carcinoma en ambos testículos.

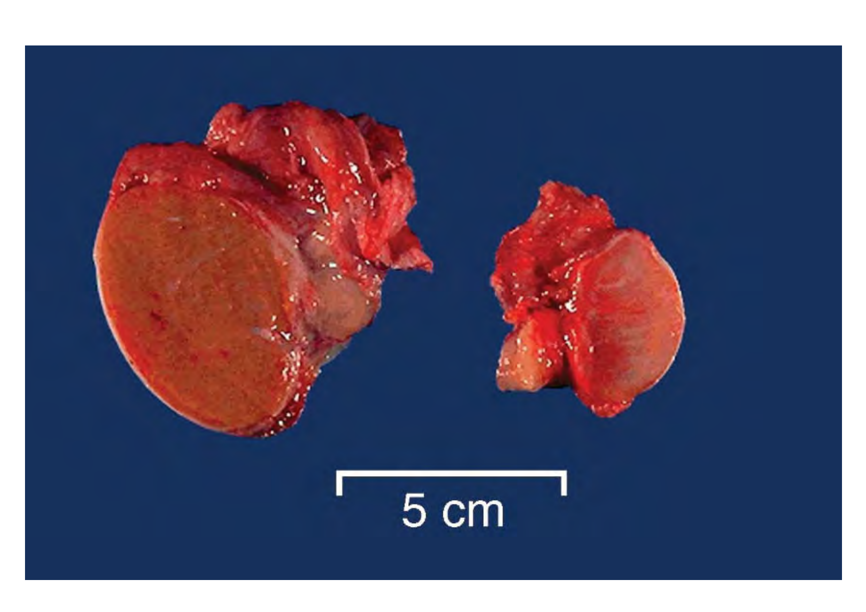


FIGURA 12-11 Atrofia testicular, vista macroscópica

A la izquierda se ve un testículo normal, pero el testículo contralateral ha sufrido atrofia. La atrofia bilateral puede asociarse a una gran variedad de procesos, como son el alcoholismo crónico, hipopituitarismo, aterosclerosis, quimioterapia o radioterapia y enfermedades crónicas graves. Los testículos criptorquídicos también se vuelven atróficos. La orquitis puede producir atrofia. La parotiditis, que es la causa infecciosa más común de orquitis, en general presenta una afectación bilateral y focal que disminuye el recuento de espermatozoides pero que no suele provocar esterilidad. La atrofia testicular bilateral puede acompañar al síndrome de Klinefelter (cariotipo 47, XXY). En el síndrome del cromosoma X frágil puede haber aumento del tamaño de los testículos.

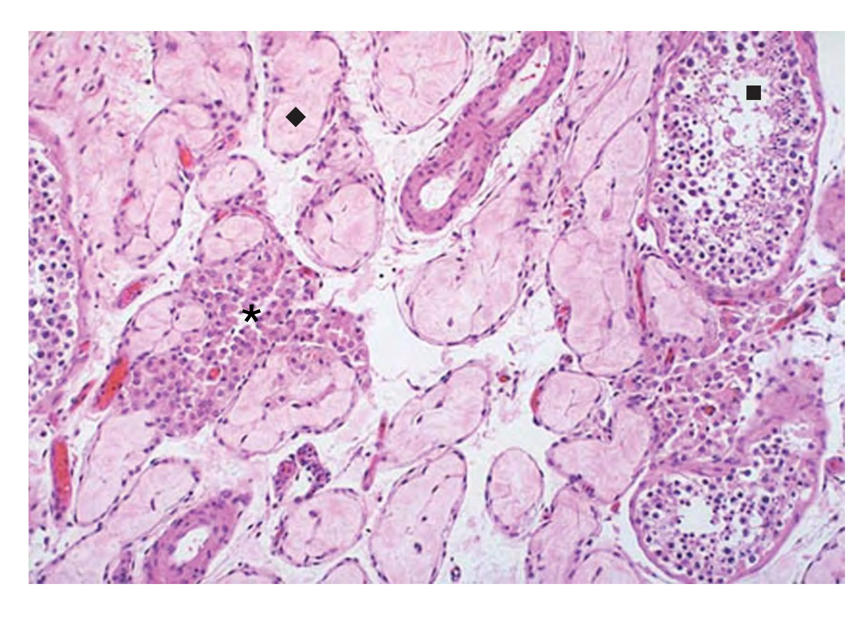


FIGURA 12-12 Atrofia testicular, vista microscópica

Aquí se observa atrofia focal (◆) de los túbulos seminíferos junto a células de Leydig normales (*) y túbulos residuales normales (■) con espermatogénesis activa. La infección por el virus de la parotiditis puede complicarse con orquitis en un cuarto a un tercio de los pacientes. En general, la orquitis es unilateral y focal, de modo que es rara la esterilidad tras esta infección. Otras causas infecciosas de orquitis son los echovirus, el virus de la coriomeningitis linfocitaria, el virus de la influenza, los virus Coxsackie y los arbovirus. Por el contrario, la epididimitis es una causa más frecuente de dolor y edema escrotal en los adultos, y suele asociarse a enfermedades de transmisión sexual como las infecciones por *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae* en los jóvenes o a bacterias gramnegativas causantes de infección urinaria en los varones de más edad.



FIGURA 12–13 Hidrocele, vista macroscópica

Los hidroceles son acumulaciones muy frecuentes de líquido claro en el saco de la túnica vaginal, que se halla revestido de serosa. Se pueden producir en varones de edad avanzada en asociación a procesos inflamatorios o neoplásicos muy variados. En la imagen de autopsia de la ilustración izquierda se observa el aspecto externo de un testículo con hidrocele, extraído del escroto. En la imagen de autopsia de la ilustración derecha se ve un corte transversal de un hidrocele congelado (*), en el que puede apreciarse la relación entre el líquido y el testículo. El líquido del hidrocele es un trasudado que se acumula lentamente, pero que puede producir un efecto de masa y molestias locales. En muchos casos no se determina la causa.



FIGURA 12-14 Hidrocele, vista macroscópica

Una técnica diagnóstica para detectar el hidrocele es la transiluminación del espacio repleto de líquido con una luz aplicada al escroto. El líquido transmite la luz, cosa que no hace una masa sólida. Este efecto, mostrado aquí, se parece a un eclipse lunar. Un hidrocele debe distinguirse de una auténtica masa testicular, y la transiluminación puede ayudar, ya que el hidrocele se transiluminará, en tanto que una masa testicular será opaca a la luz. La ecografía proporciona una forma simple y no invasiva de diagnosticar las masas escrotales.



FIGURA 12-15 Testículo, varicocele, vista macroscópica

Una causa común de infertilidad masculina es el varicocele, lesión que consiste en una dilatación prominente del plexo venoso pampiniforme (*), localizado tras el testículo. El aumento del flujo sanguíneo convierte a esta lesión en una fuente productora de calor que eleva la temperatura de los túbulos testiculares, inhibiendo así la espermatogénesis normal.



FIGURA 12-16 Torsión testicular, vista macroscópica

Este testículo ha sufrido un infarto hemorrágico tras la torsión, que es un proceso raro que constituye una urgencia médica. Tiene lugar cuando se tuerce súbitamente el cordón espermático y se interrumpe el drenaje venoso, produciéndose un infarto hemorrágico. En los adolescentes a menudo se produce torsión cuando hay aumento de la movilidad, descenso incompleto del testículo o falta del ligamento escrotal. La torsión perinatal es rara y ocurre sin razón aparente. El tratamiento quirúrgico inmediato, deshaciendo la torsión y fijando el cordón para impedir la repetición del proceso, previene el infarto y la pérdida de función. A veces, sólo se torsiona el pequeño apéndice testicular, lo que se acompaña de dolor agudo.

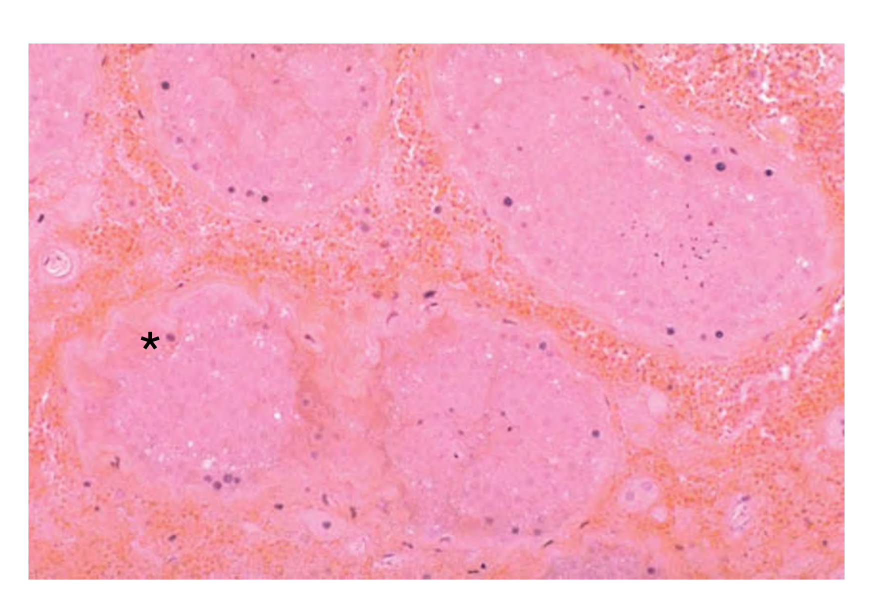


FIGURA 12-17 Torsión testicular, vista microscópica

En este caso, la torsión del testículo ha progresado a infarto hemorrágico y no se observan células viables en los túbulos seminíferos. Obsérvense los pálidos contornos de los túbulos residuales (*), pero hay pérdida del detalle nuclear y el intersticio es hemorrágico. Los signos y síntomas más frecuentes son enrojecimiento y edema del escroto y dolor agudo testicular sin evidencia de traumatismo. Las náuseas y los vómitos son raros. La ecografía Doppler puede ayudar a demostrar la falta de flujo sanguíneo, confirmando el diagnóstico.



FIGURA 12-18 Hernia inguinal, tomografía computarizada

En esta TC de la pelvis se observa un asa intestinal (▲) que se introduce en el escroto a causa de una gran hernia inguinal indirecta. En la exploración física hay abultamiento del escroto provocado por el asa intestinal desplazada a través de la hernia inguinal, y a veces se auscultan ruidos intestinales en esta región. El intestino puede sufrir encarcelación (atrapamiento) en el interior del saco herniario y causar obstrucción intestinal, o puede comprometerse el riego sanguíneo de esta asa intestinal (estrangulamiento), provocando infarto intestinal. Es necesaria la intervención quirúrgica cuando hay obstrucción o isquemia intestinal. Para prevenir estas complicaciones se lleva a cabo la reparación quirúrgica de la pared abdominal.



FIGURA 12-19 Seminoma, vista macroscópica

Las neoplasias de células germinales son las formas más corrientes de neoplasia testicular. La incidencia máxima tiene lugar entre los 15 y los 34 años de edad. Puede haber «tumores mixtos de células germinales» con más de un componente histológico: seminoma, carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino, teratoma o coriocarcinoma. El tumor de células germinales que con más frecuencia tiene un solo componente histológico es el seminoma, que aquí se muestra como una masa testicular sólida, de aspecto uniforme y color pardo. Las neoplasias de pequeño tamaño, como ésta, no suelen aumentar el tamaño del testículo, pero pueden detectarse mediante ecografía. La mayor parte de los tumores de células germinales del testículo surgen a partir de un foco de neoplasia intratubular de células germinales.



FIGURA 12-20 Seminoma, vista macroscópica

En el extremo derecho hay un pequeño ribete residual (*) de testículo normal. Este tumor se compone de tejido marrón-pardo, lobulado y blando. Al menos el 95% de las neoplasias testiculares son tumores de células germinales. La mitad de los tumores de células germinales son seminomas, que tienen un aspecto uniforme, lobulado y marrón-pardo como el que aquí se muestra. El tamaño alcanzado por esta neoplasia antes del tratamiento es consecuencia de los factores de miedo y negación de la enfermedad que concurren en estos pacientes, con el consiguiente retraso de la detección y la terapia. En casi todos los tumores de células germinales del testículo (y del ovario) se encuentra la anomalía cariotípica i(12p). Las mujeres con el síndrome de insensibilidad a los andrógenos («feminización testicular») tienen un riesgo elevado de desarrollar seminoma.

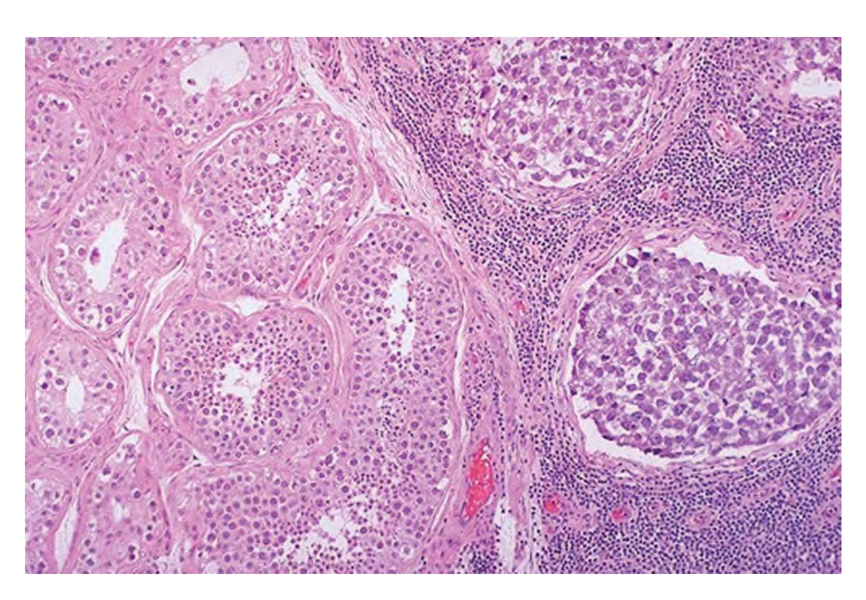


FIGURA 12-21 Seminoma, vista microscópica

A la izquierda se ve un testículo normal y a la derecha un seminoma. Obsérvese la diferencia de tamaño y el tipo de tinción de los nidos de células neoplásicas en comparación con las células germinales normales de los túbulos seminíferos. Las grandes células del seminoma tienen núcleos vesiculares y citoplasmas pálidos de aspecto acuoso. Entre los lóbulos de células neoplásicas hay una estroma con infiltrados característicos de linfocitos T. Esta forma «clásica» de seminoma constituye el 90% de todos los seminomas, con células que tienen positividad inmunohistoquímica para el lactógeno placentario humano (HPL), pero no para la gonadotropina coriónica humana (hCG) ni la α-fetoproteína (AFP). Ocasionales células sincitiales pueden ser positivas para hCG. Muchos de estos seminomas son sensibles a la radiación y a la quimioterapia, por lo que tienen un buen pronóstico.

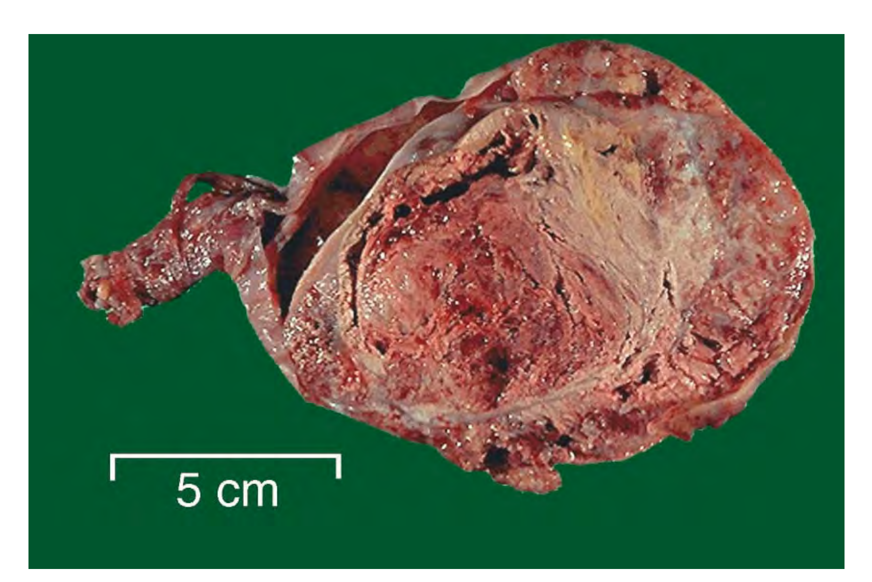


FIGURA 12-22 Carcinoma embrionario, vista macroscópica

Este tumor es blando y mucho más abigarrado que el seminoma, con áreas rojo-marrones que corresponden a focos prominentes de hemorragia y necrosis. Hay algunas áreas más firmes y blancas, que en el estudio histológico resultaron ser teratoma. Así pues, esta neoplasia testicular es una mezcla de carcinoma embrionario y teratoma (a veces se le denomina *teratocarcinoma*) o tumor de células germinales mixto del testículo. El carcinoma embrionario es el segundo tumor testicular en frecuencia y es más agresivo que el seminoma. En tanto que, en el momento del diagnóstico, la mayoría de los seminomas están en estadio I, los tumores de células germinales no seminomatosos, como el carcinoma embrionario, suelen estar en estadio II o III.

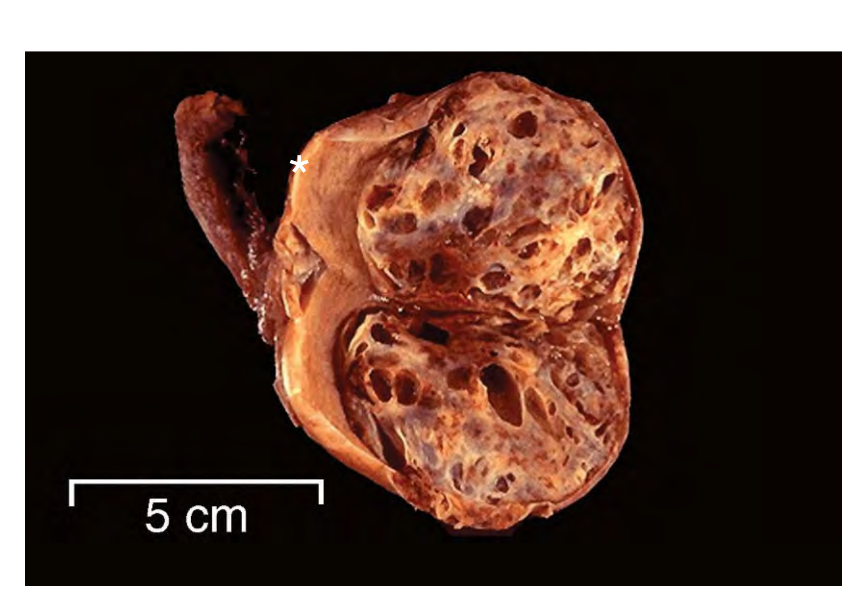


FIGURA 12-23 Carcinoma embrionario y teratoma, vista macroscópica

Aquí se muestra un carcinoma embrionario mezclado con un teratoma en el cual hay islotes de cartílago blanco azulado. A la izquierda del tumor hay un ribete marrón pálido (*) de testículo normal. Desde el punto de vista clínico, es muy útil saber si hay elementos no seminomatosos, ya que éstos condicionan un curso más agresivo. Las neoplasias seminomatosas puras suelen tener un estadio bajo cuando se diagnostican, permanecen localizadas durante más tiempo y responden mejor a la quimioterapia y la radiación. El gen *OCT3/4* produce un factor de transcripción en los seminomas y en los carcinomas embrionarios.



FIGURA 12-24 Teratoma, vista macroscópica

Esta pequeña neoplasia testicular tiene una mezcla de cartílago azulado y tejido tumoral rojo y blanco. Desde el punto de vista microscópico la neoplasia era principalmente un teratoma, pero también había áreas de carcinoma embrionario. En conjunto, aproximadamente el 60% de todas las neoplasias testiculares se componen de más de un elemento, denominándose entonces tumores «mixtos» de células germinales. En los niños los teratomas testiculares siguen en frecuencia a los tumores del saco vitelino y suelen comportarse de un modo benigno. Los tumores de células germinales del testículo tienden a metastatizar en primer lugar a los ganglios linfáticos paraórticos, pero también se diseminan por vía hematógena a los pulmones y otras localizaciones. Las metástasis pueden tener componentes microscópicos de células germinales que sean diferentes de los presentes en el tumor primario.

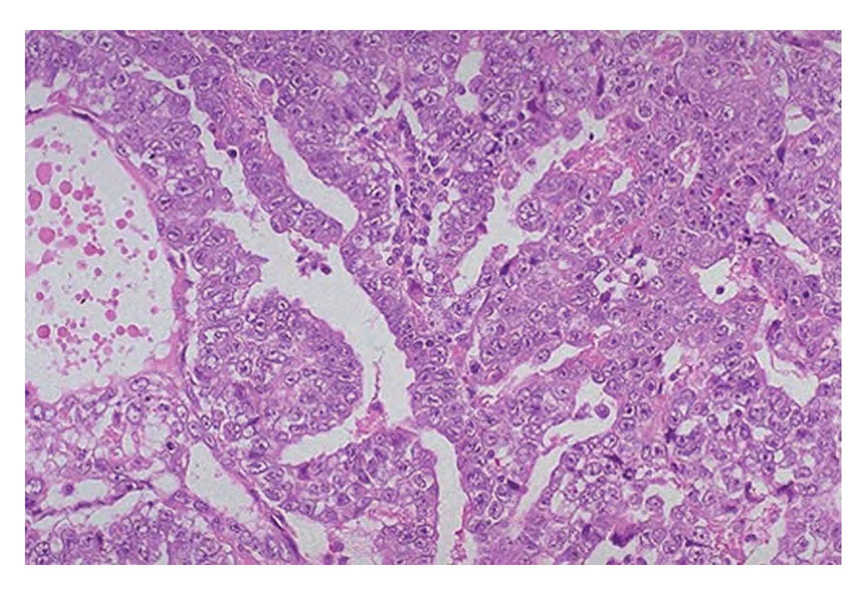


FIGURA 12-25 Carcinoma embrionario, vista microscópica

Las células neoplásicas de este carcinoma embrionario tienen un aspecto más primitivo que las del seminoma. Las sábanas de células grandes azules con bordes indistintos intentan formar túbulos primitivos. Ocasionales células sincitiales pueden tener tinción positiva para la hCG, y algunas células con diferenciación de tumor de saco vitelino son positivas para AFP. Tanto la hCG como la AFP pueden hallarse elevadas en el suero de los pacientes con tumores testiculares de células germinales.

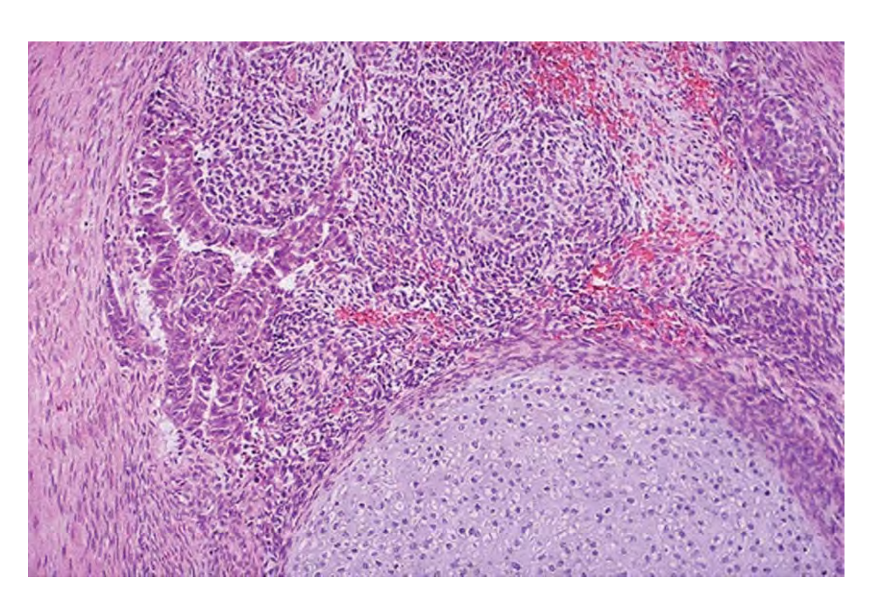


FIGURA 12-26 Carcinoma embrionario y teratoma, vista microscópica

En la parte inferior hay un foco de cartílago primitivo, aunque de apariencia benigna, que corresponde al componente teratomatoso de una neoplasia mixta de células germinales. Por encima de este componente hay estroma mesenquimal primitiva y, a la izquierda, un foco de células primitivas características del carcinoma embrionario. Se trata de un carcinoma embrionario mezclado con teratoma.

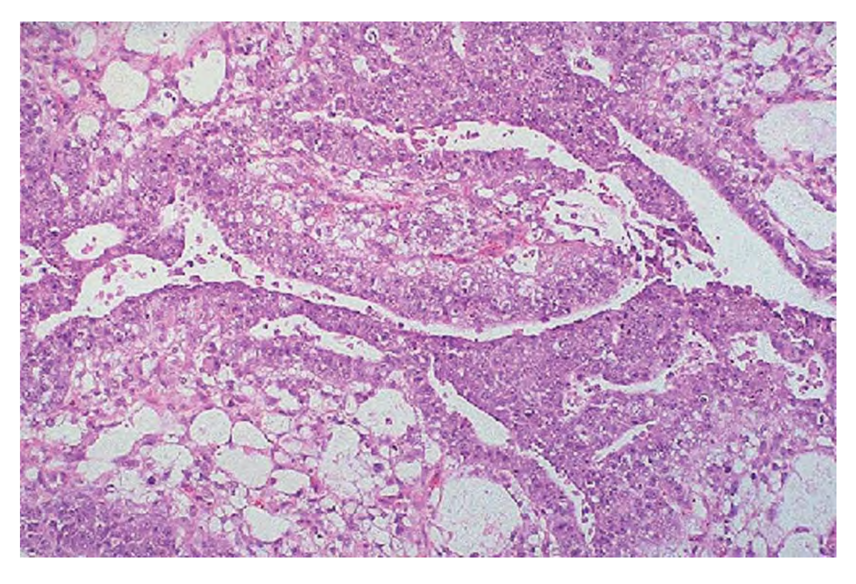


FIGURA 12-27 Tumor del saco vitelino, vista microscópica

Este tumor del seno endodérmico (tumor del saco vitelino, o carcinoma embrionario infantil) del testículo se compone de células germinales primitivas que forman estructuras glomeruloides o de aspecto embrionario (cuerpos de Schiller-Duval). Estos tumores son más frecuentes en los niños menores de 3 años, pero en conjunto son un tipo raro de neoplasia de células germinales. En la mayoría de los pacientes el pronóstico es bueno. Las células de este tumor producen AFP, que puede detectarse en el suero como marcador tumoral. A menudo hay un elemento de diferenciación de saco vitelino en los carcinomas embrionarios, de modo que con frecuencia se detecta AFP en los pacientes con carcinoma embrionario.

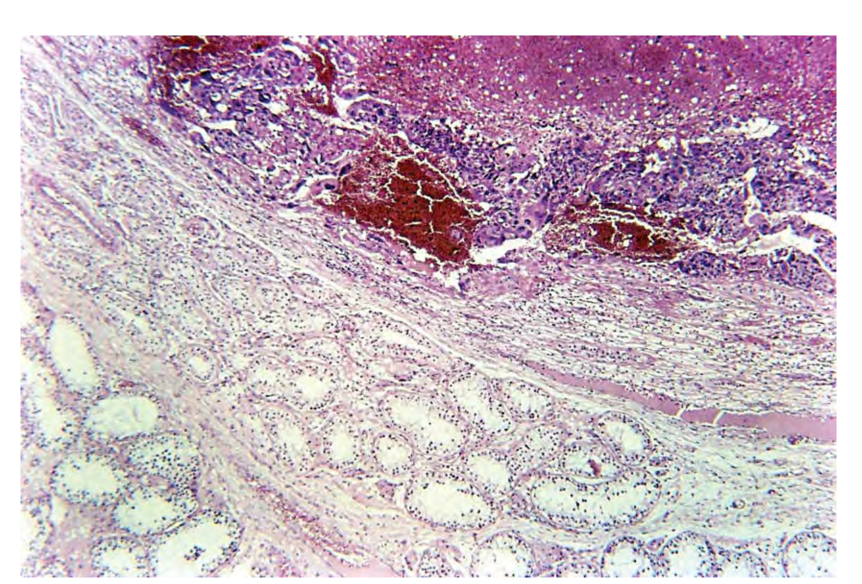


FIGURA 12-28 Coriocarcinoma, vista microscópica

Los coriocarcinomas testiculares puros son raros. El foco primario en el testículo es con frecuencia pequeño cuando se detecta el tumor, ya que es agresivo y proporciona metástasis precoces. Algunos casos pueden poner de manifiesto el fenómeno del «primario evanescente», cuando el crecimiento rápido del tumor hace que el riego sanguíneo sea insuficiente y la neoplasia se infarte, con necrosis y hemorragia que a la larga dejan tan sólo una pequeña cicatriz, aunque las metástasis continúan creciendo. Hay células sincitiotrofoblásticas (positivas para hCG) y citotrofoblásticas. Aquí se muestra el tumor, con grandes células atípicas y hemorragia y necrosis extensas, y testículo respetado (abajo a la izquierda).

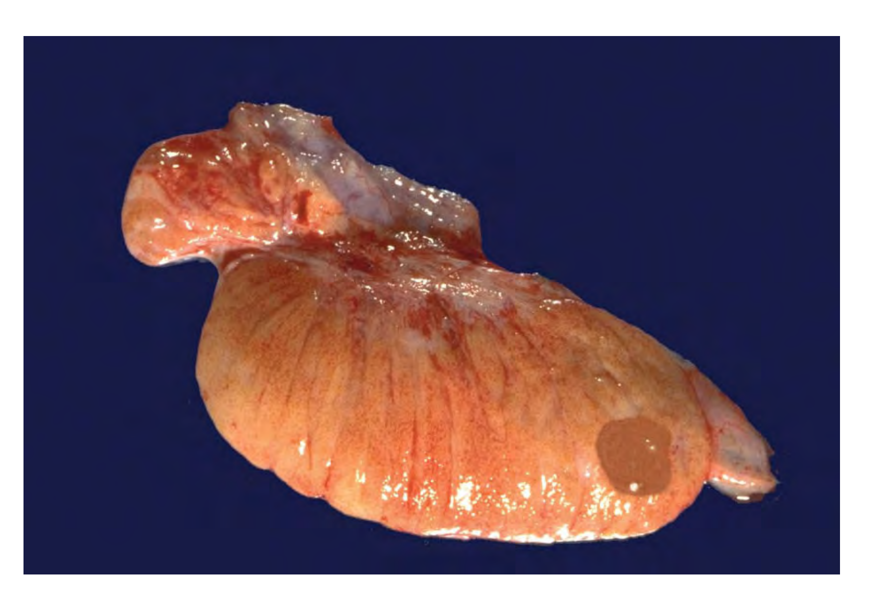


FIGURA 12-29 Tumor de células de Leydig, vista macroscópica

En la superficie de corte de este testículo adulto de tamaño normal se observa una pequeña masa bien delimitada de color marrón. La mayoría de estos tumores de células intersticiales (Leydig) surgen en varones de 20 a 60 años de edad. Pueden elaborar andrógenos, estrógenos u otras hormonas esteroideas, como glucocorticoides. Aunque a menudo miden menos de 1 cm de diámetro, algunos pueden alcanzar varios centímetros, lo que es suficiente para producir aumentos palpables del testículo. La producción significativa de hormonas puede causar ginecomastia en los adultos. En los niños prepuberales, esta neoplasia puede ser causa de precocidad sexual.

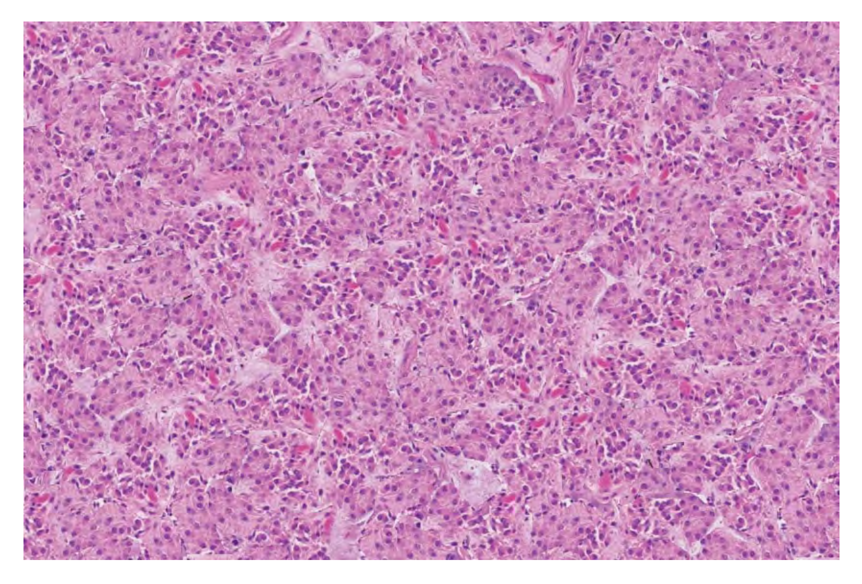


FIGURA 12-30 Tumor de células de Leydig, vista microscópica

Las pequeñas células redondas de este tumor forman nidos o grupos, y hay muchos capilares entre ellas, lo que es característico del tejido endocrino. Un rasgo ultraestructural distintivo es el cristaloide de Reinke, que se localiza en el citoplasma y tiene forma de bastón. Aproximadamente el 10% de estas neoplasias actúan de forma agresiva, con invasión local o metástasis. Sin embargo, como en este caso, la mayoría son benignas.

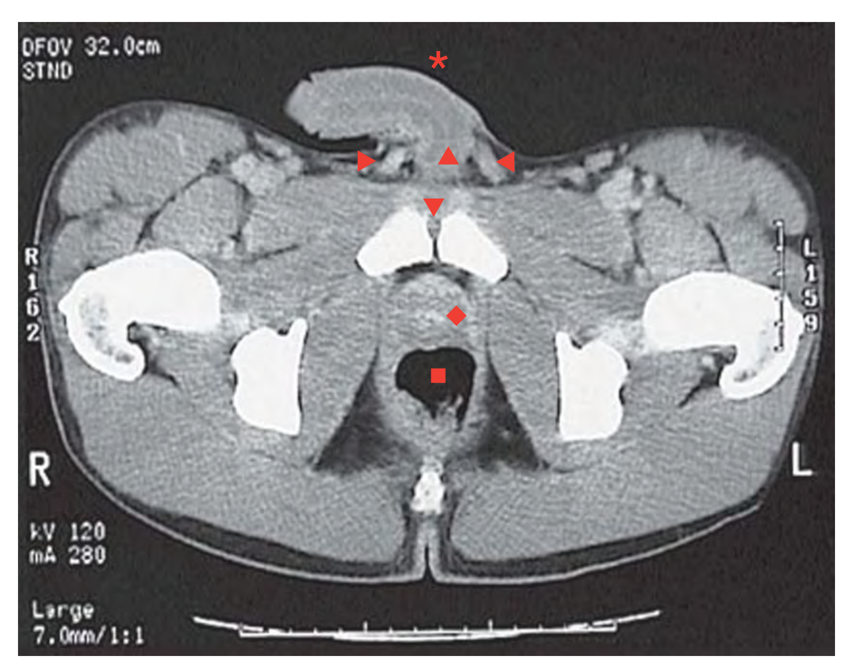


FIGURA 12-31 Próstata normal, tomografía computarizada

En esta TC de la pelvis se observa el pene normal (*), la uretra peneana (▲), el cordón espermático derecho (►), el cordón espermático izquierdo (◄), la sínfisis del pubis (▼), la próstata (◆) y el recto (■). La próstata está situada bajo la vejiga urinaria, y la porción prostática de la uretra atraviesa la glándula prostática. Desde el punto de vista embriológico, la próstata se deriva de evaginaciones epiteliales de la uretra. La próstata aumenta poco de tamaño hasta llegar a la pubertad, produciéndose entonces su crecimiento y diferenciación bajo la influencia de la testosterona. La enzima 5α-reductasa de los núcleos de las células prostáticas convierte la testosterona producida por las células de Leydig de los testículos en dihidrotestosterona (DHT), que estimula el crecimiento prostático.

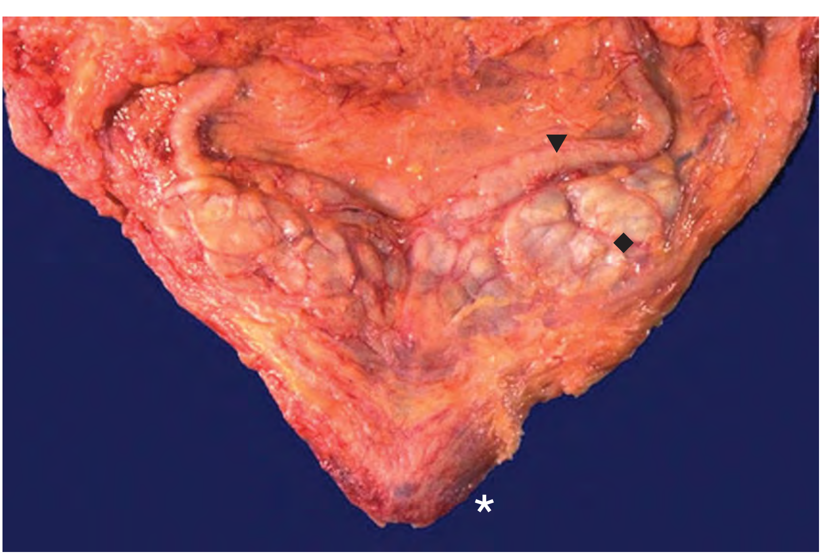


FIGURA 12-32 Próstata normal, vista macroscópica

Ésta es una vista posterior de la próstata normal (*). En situación anterior al recto y posterior y superior a la próstata se encuentran las dos vesículas seminales (◆), que producen aproximadamente el 70% de las secreciones presentes en el líquido seminal. El vaso deferente (▼) de cada testículo se prolonga hasta la próstata. Las vesículas seminales son asiento de patología con muy poca frecuencia. A veces pueden estar infiltradas por carcinomas de órganos vecinos como la próstata.

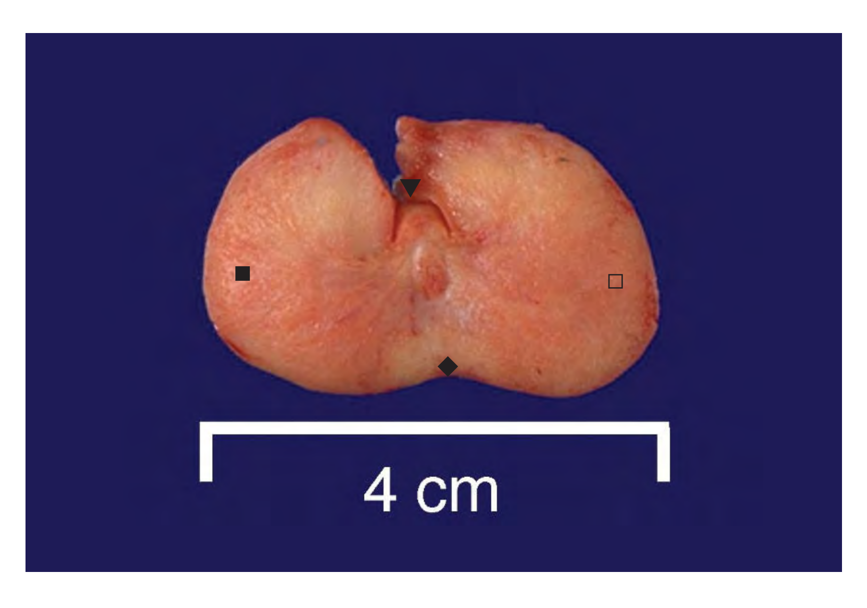


FIGURA 12-33 Próstata normal, vista macroscópica

Éste es un corte transversal (axial) de la próstata normal. En esta imagen de autopsia se ven la uretra central (▼), el lóbulo lateral izquierdo (■), el lóbulo lateral derecho (□) y el lóbulo posterior (◆). La consistencia es uniforme, sin nodularidad. La próstata normal tiene un diámetro de 3 a 4 cm y pesa de 20 a 30 g. Aproximadamente el 75% de la próstata está integrada por la zona periférica, o lo que tradicionalmente se describe como lóbulos lateral y posterior. La pequeña zona anterior contiene principalmente estroma fibromuscular. La zona central está situada entre los conductos eyaculadores. La zona transicional tiene una localización anterior a la zona central, alrededor del esfínter interno de la uretra.



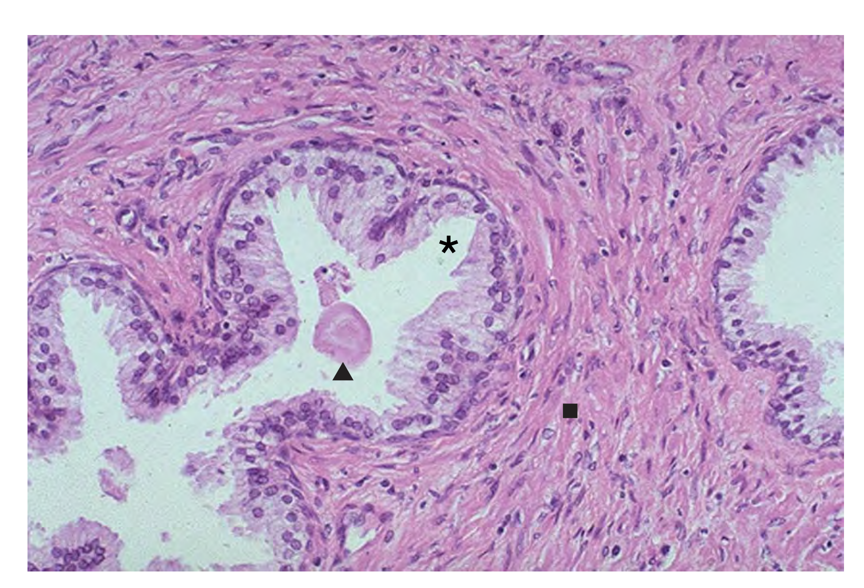


FIGURA 12-34 Próstata normal, vista microscópica

Aquí se muestra, a gran aumento, el aspecto histológico normal de las glándulas prostáticas (*) y la estroma fibromuscular circundante (■). Inmediatamente a la izquierda del centro hay una pequeña concreción rosada (▲) (característica de los cuerpos amiláceos que se ven en las glándulas prostáticas benignas de los ancianos). Obsérvense las glándulas bien diferenciadas, con una doble capa de células epiteliales cilíndricas (capa interna) y células basales cuboideas (capa externa). Estas células normalmente no tienen nucléolos prominentes. Las zonas periférica, central y transicional suelen tener este aspecto. Mediante inmunohistoquímica puede identificarse antígeno prostático específico (PSA) en el citoplasma de las células epiteliales de las glándulas, y en el suero se detectan normalmente pequeñas cantidades de PSA.

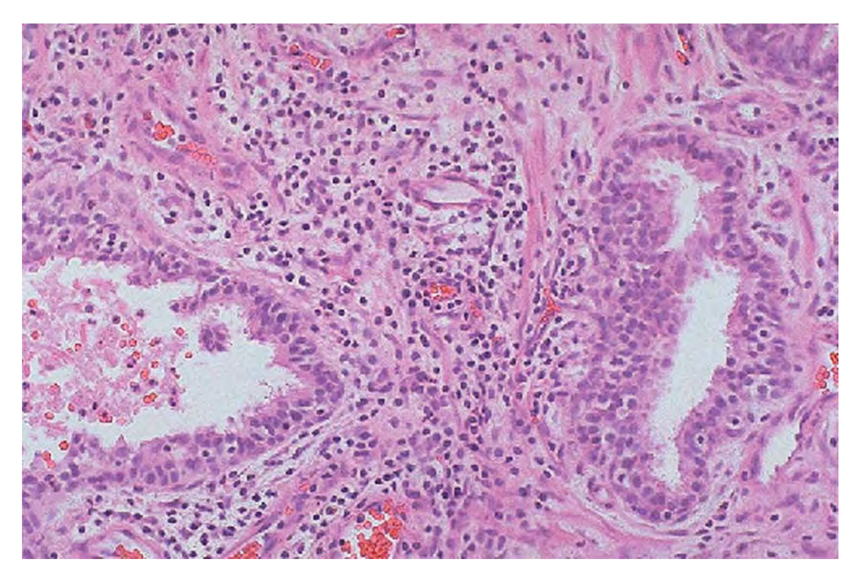


FIGURA 12-35 Prostatitis, vista microscópica

Hay numerosos linfocitos redondos, pequeños y azules en la estroma situada entre las glándulas. Puede que haya un agente bacteriano acompañando a esta inflamación, y también puede haber infección de la vía urinaria, con cistitis o uretritis. Sin embargo, la prostatitis crónica, común en los varones de más de 50 años, suele ser abacteriana, sin antecedentes de infecciones urinarias, con cultivos negativos, pero con al menos 10 leucocitos por campo de gran aumento en las secreciones prostáticas. Los pacientes con prostatitis a menudo tienen dolor perineal o lumbar, con disuria, aunque algunos están asintomáticos. El PSA sérico puede estar aumentado hasta el doble del límite superior de la normalidad. La prostatitis aguda está causada por bacterias procedentes de infecciones de la vía urinaria.

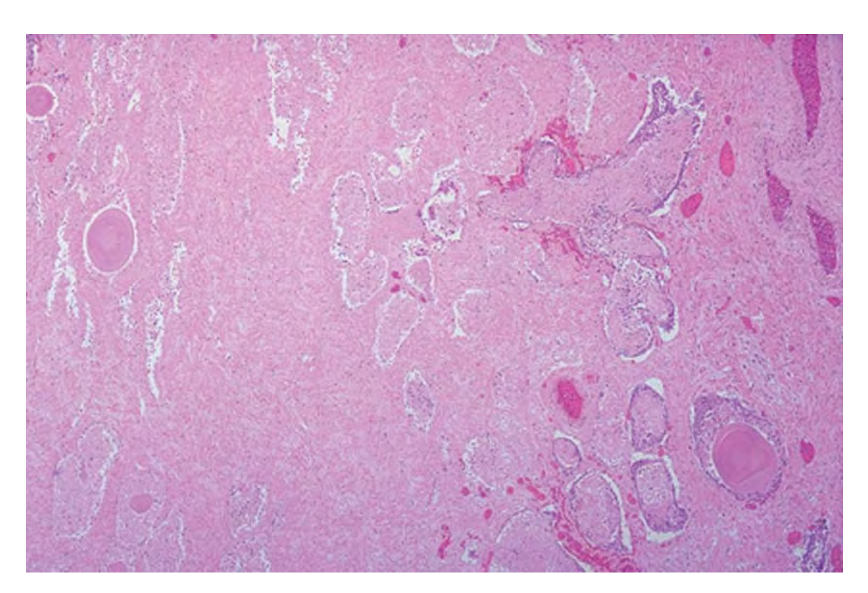


FIGURA 12-36 Infarto de próstata, vista microscópica

A la izquierda se ve un área de infarto prostático, que no es frecuente. Estos infartos suelen ser pequeños, pero causan molestias y pueden aumentar el PSA sérico, al igual que la prostatitis o el adenocarcinoma de próstata. Puede haber metaplasia escamosa de las glándulas que rodean al infarto. Obsérvense también los cuerpos amiláceos.

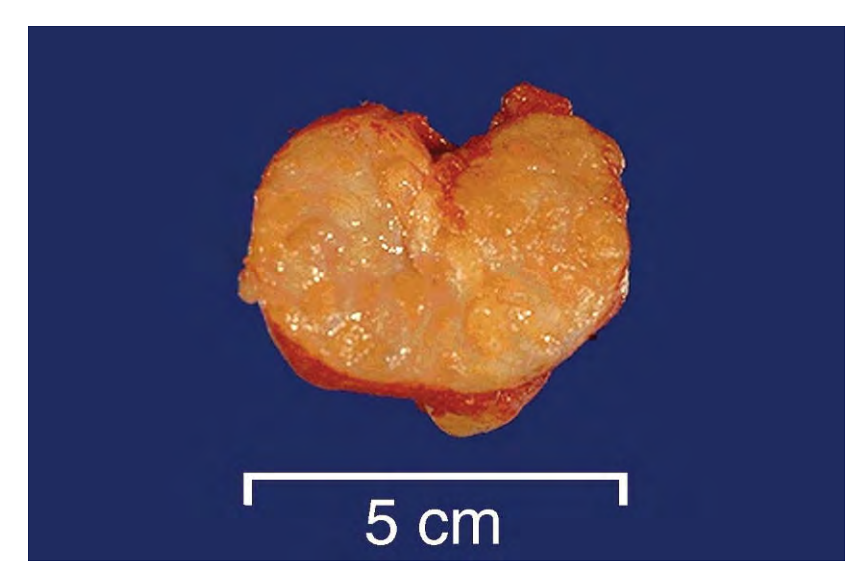


FIGURA 12-37 Hiperplasia de próstata, vista macroscópica

Esta próstata está aumentada de tamaño y es nodular debido a la hiperplasia prostática. Por tanto, este proceso recibe el nombre de *hiperplasia prostática benigna* (HPB) o *hiperplasia prostática nodular*. La hiperplasia es más pronunciada en los lóbulos laterales. El proceso se desarrolla de forma gradual, a lo largo de muchos años, habitualmente después de los 50, de modo que más del 90% de los hombres tienen algún grado de HPB al cumplir los 70 años, aunque sólo una minoría presente síntomas. La próstata agrandada puede obstruir la salida de la orina desde la vejiga, produciendo una uropatía obstructiva. La HPB se detecta en el tacto rectal como aumento difuso del tamaño de la próstata. Los síntomas se relacionan con la incapacidad para efectuar un vaciamiento completo. La orina residual aumenta la frecuencia de las micciones y hay dificultad para iniciar y para detener el chorro de orina.

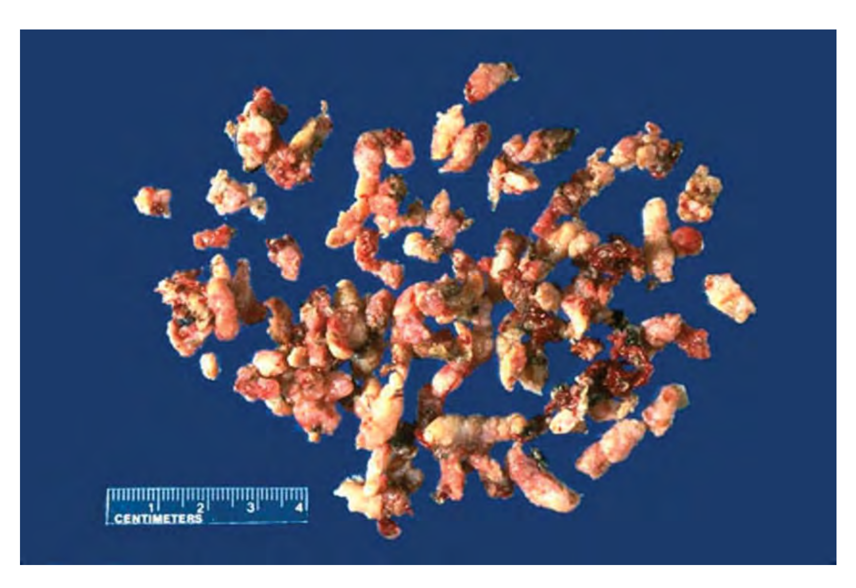


FIGURA 12-38 Hiperplasia de próstata, vista macroscópica

Una intervención que se lleva a cabo con frecuencia para la hiperplasia prostática nodular sintomática es la resección transuretral, que proporciona los pequeños fragmentos de tejido prostático elástico que aquí se muestran. La hiperplasia prostática se produce por el aumento de la sensibilidad de las glándulas y la estroma de la próstata a la DHT, ya que el envejecimiento se asocia a un incremento del número de receptores de andrógenos inducido por el incremento de la concentración de estradiol. La enzima 5α-reductasa de tipo 2, que se encuentra principalmente en las células estromales de la próstata, convierte la testosterona circulante en DHT. La farmacoterapia de la HPB se dirige al bloqueo de esta enzima o de los adrenorreceptores α_{1a}- a fin de relajar el músculo liso del cuello vesical y mejorar el flujo urinario, con lo que se consigue el alivio de los síntomas pero no la reducción del tamaño de la próstata.

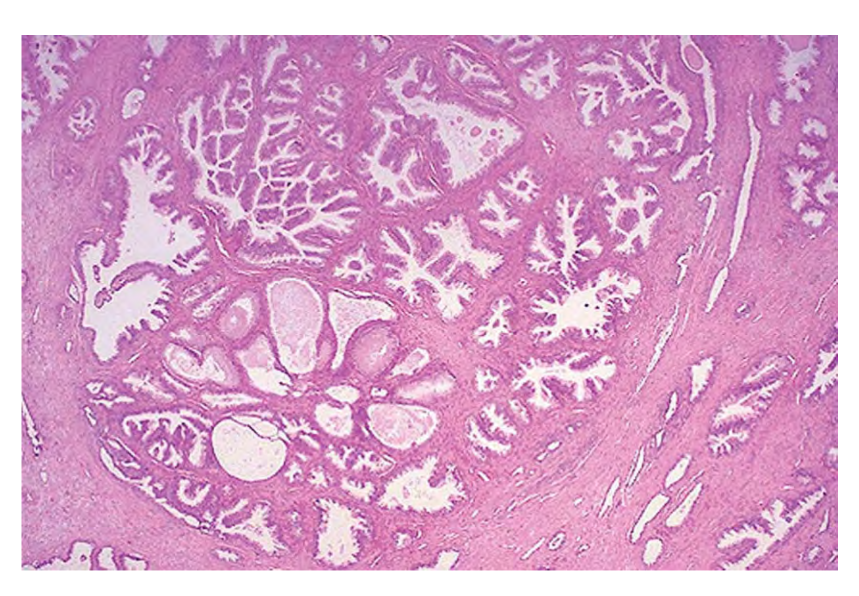


FIGURA 12-39 Hiperplasia de próstata, vista microscópica

La hiperplasia prostática puede afectar a las glándulas y a la estroma, aunque en general es más prominente en las primeras. Aquí se observa un gran nódulo hiperplásico con numerosas glándulas. Aún hay estroma entre las glándulas, que son mayores de lo normal, con pliegues más complejos, pero todavía tienen una doble capa de células cilíndricas uniformes y células basales cuboidales desprovistas de atipia. Estos nódulos hiperplásicos a menudo surgen en la zona transicional, aunque el aumento de tamaño de la próstata se realiza sobre todo a expensas del pronunciado crecimiento nodular que tiene lugar más adelante en la zona periférica.

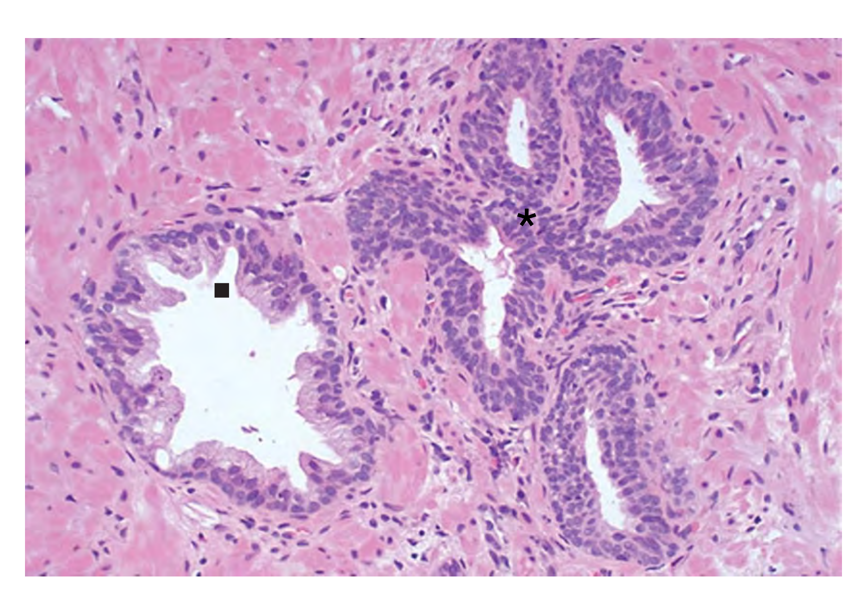


FIGURA 12-40 Neoplasia prostática intraepitelial, vista microscópica

La neoplasia prostática intraepitelial (PIN) es una proliferación celular precancerosa que afecta a un solo acino o pequeño grupo de acinos. A la izquierda se ve una glándula prostática normal (■), para comparación, en tanto que los acinos con PIN (*) se sitúan a la derecha. El PIN puede ser de bajo o alto grado (como se ve aquí). El hallazgo de PIN sugiere que puede haber también adenocarcinoma de próstata, y el adenocarcinoma acompaña al PIN de alto grado aproximadamente en la mitad de los casos. Las mutaciones del gen de los receptores de andrógenos, con acortamiento de las secuencias repetitivas CAG, aumentan la sensibilidad a los andrógenos, que estimulan el crecimiento de las neoplasias de próstata. También puede haber mutaciones en la línea germinal.

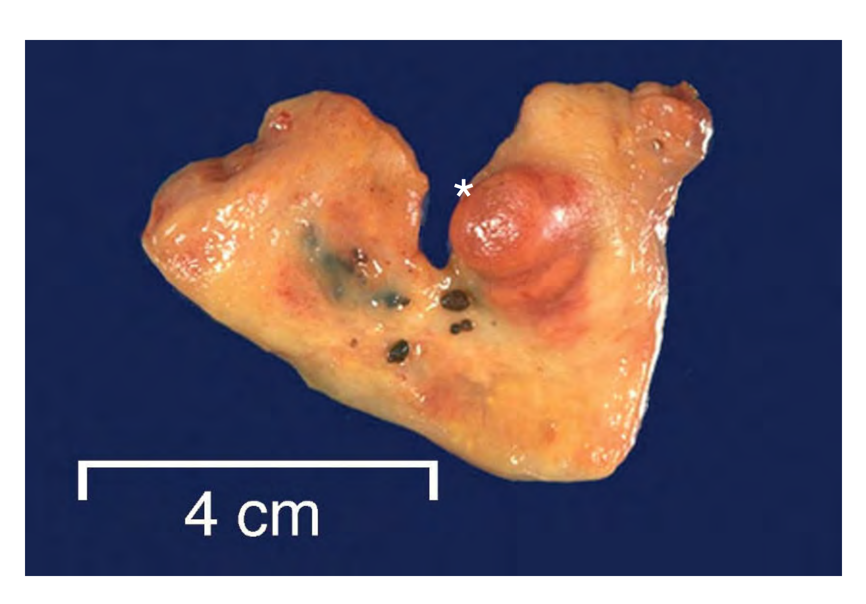


FIGURA 12-41 Adenocarcinoma, vista macroscópica

Este corte axial pone de manifiesto un nódulo único prominente (*) que resultó ser adenocarcinoma. Los nódulos como éste pueden ser palpables por tacto rectal o detectarse mediante ecografía. En la próstata normal adyacente hay algunas pequeñas concreciones oscuras en las glándulas. Obsérvese que esta próstata no está significativamente aumentada y que no hay nodularidad. Aunque la incidencia de HPB y de adenocarcinoma aumenta con la edad, la HPB no es un factor de riesgo de carcinoma. El cáncer de próstata es el tumor maligno no cutáneo más frecuente en los ancianos. Es raro antes de los 50 años, pero los estudios de autopsia han identificado un adenocarcinoma de próstata en más de la mitad de los individuos con más de 80 años.

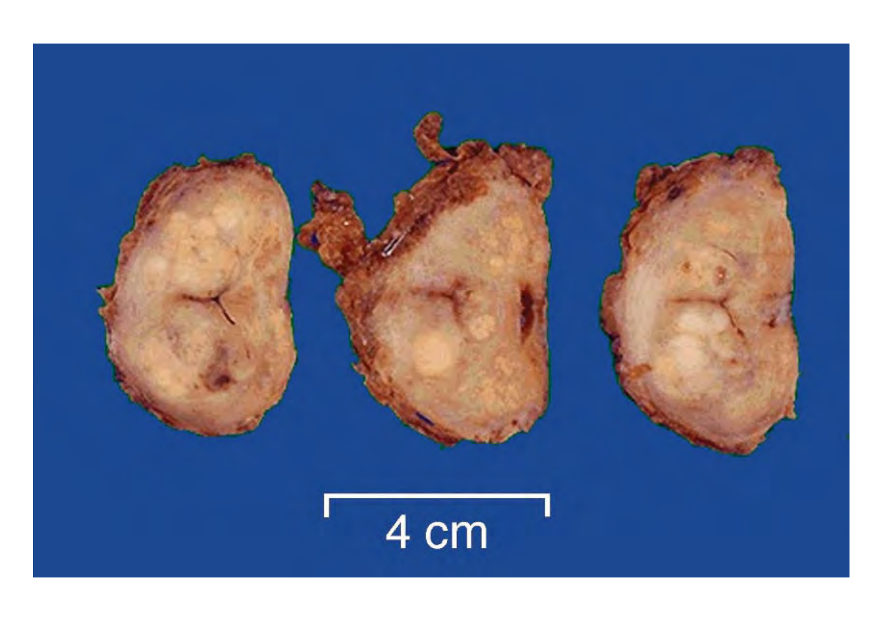


FIGURA 12-42 Adenocarcinoma, vista macroscópica

Estos cortes de una próstata extirpada mediante prostatectomía radical ponen de manifiesto nódulos amarillentos irregulares de adenocarcinoma, principalmente en la región posterior. Las glándulas prostáticas afectadas por adenocarcinoma no necesariamente están aumentadas de tamaño. El adenocarcinoma también puede coexistir con la HPB. La estadificación del adenocarcinoma de próstata se basa en la extensión del tumor. Muchos de estos carcinomas son pequeños y clínicamente insignificantes. Sin embargo, algunos casos, como éste, son más extensos, y el adenocarcinoma de próstata se sitúa tan sólo por detrás del carcinoma de pulmón entre las causas de muerte debida a tumor en los varones. Más del 90% de los carcinomas de próstata se asocian a hipermetilación del promotor del gen de la glutatión S-transferasa (*GSTP1*).

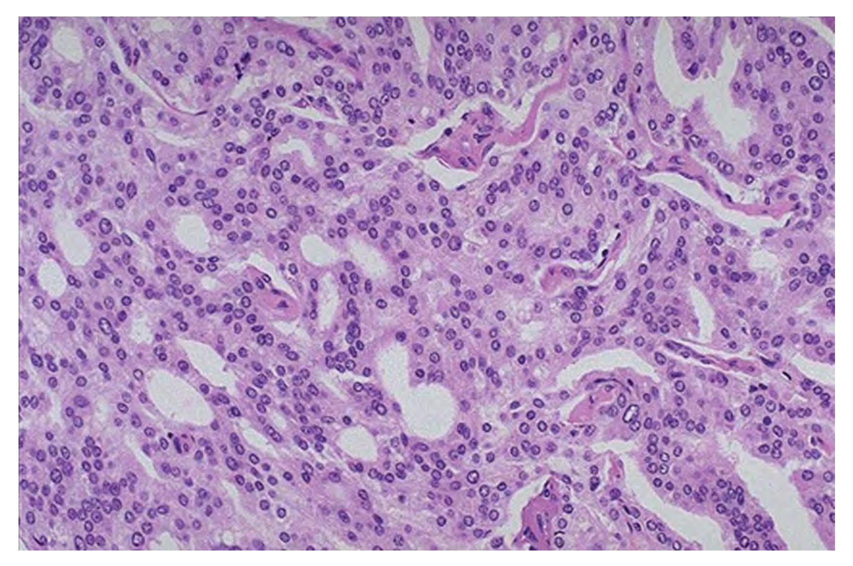


FIGURA 12-43 Adenocarcinoma, vista microscópica

Obsérvese cómo las glándulas del carcinoma son pequeñas, irregulares y apiladas, sin estroma entre ellas. Los adenocarcinomas de próstata reciben un grado histológico. El sistema de gradación de Gleason es el más utilizado y se basa en una puntuación de 1 a 5 (que aumenta a medida que el carcinoma se hace menos diferenciado) para el componente más prominente, a la que se añade una puntuación también de 1 a 5 para el siguiente patrón más común. Por ejemplo, a este adenocarcinoma se le podría asignar un grado de Gleason de 3/3. El grado ayuda a orientar el pronóstico y a calibrar la agresividad del tratamiento. En general, una puntuación combinada de menos de 6 sugiere que la neoplasia seguirá un curso indolente. Los cánceres avanzados tienden a tener grados iguales o superiores a 8.

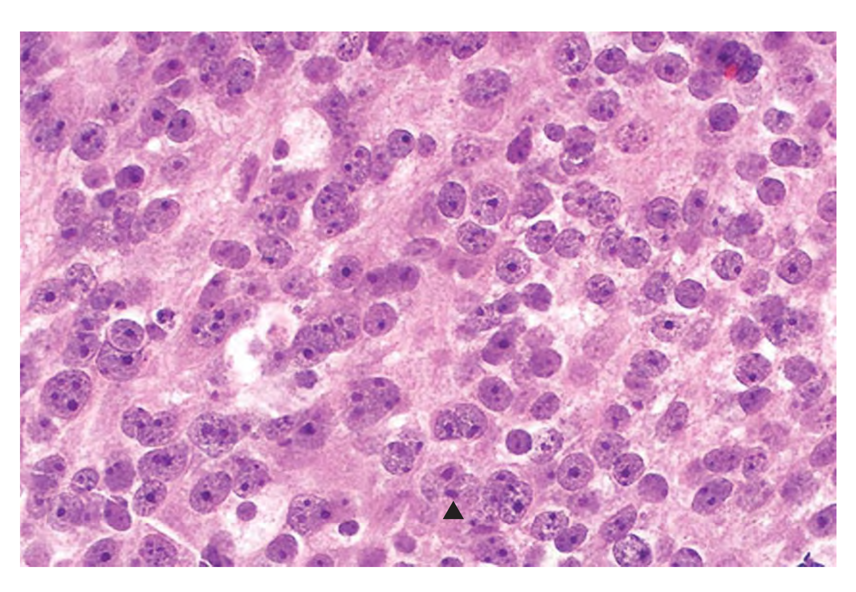


FIGURA 12-44 Adenocarcinoma, vista microscópica

Los nucléolos prominentes (▲) son un rasgo histológico característico del adenocarcinoma de próstata. Los cánceres de próstata pueden detectarse mediante cribado con la determinación de PSA en sangre. El PSA es una glucoproteína que se encuentra casi exclusivamente en el epitelio de las glándulas prostáticas. La concentración de PSA tiende a elevarse gradualmente con la edad. Un PSA levemente elevado (4 a 10 ng/ml) en un paciente con una próstata muy agrandada puede deberse a hiperplasia nodular o a prostatitis, más que a carcinoma. Un PSA que se eleva progresivamente es sospechoso de carcinoma, incluso si aún está dentro de los límites de la normalidad. Por otra parte, un pequeño foco de cáncer confinado a la próstata puede que no se acompañe de una elevación del PSA. La biopsia transrectal con aguja es útil para confirmar el diagnóstico.

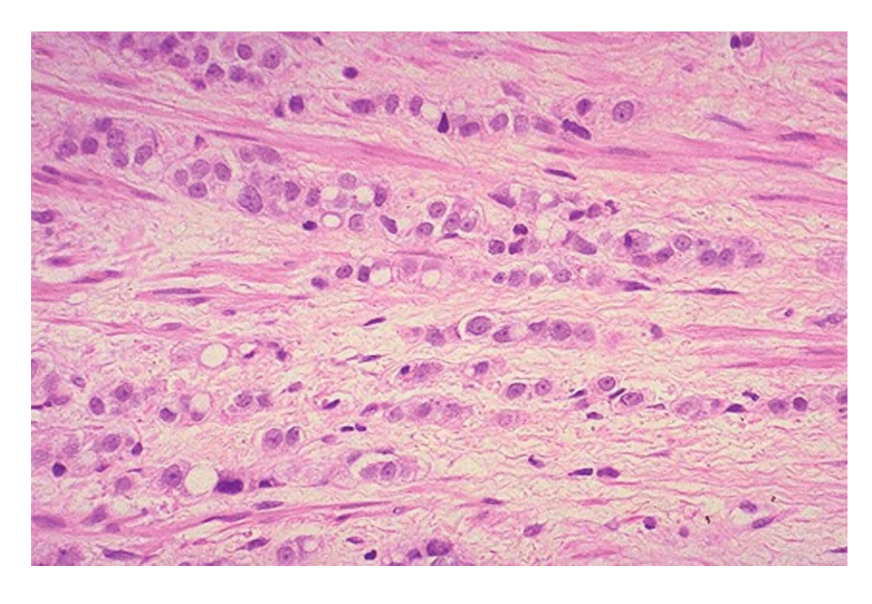


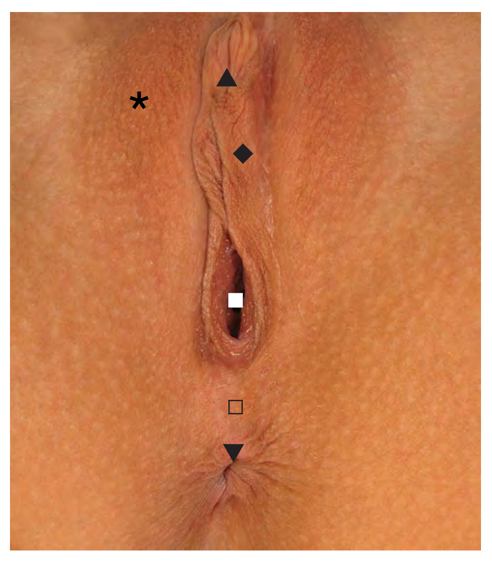
FIGURA 12-45 Adenocarcinoma, vista microscópica

Este adenocarcinoma está tan pobremente diferenciado (grado 5 de Gleason) que en él no se reconocen estructuras glandulares, identificándose tan sólo células individuales dispuestas en hilera. Los adenocarcinomas de próstata avanzados habitualmente causan obstrucción urinaria y metastatizan a los ganglios linfáticos regionales (pélvicos) y a los huesos, dando lugar a metástasis osteoblásticas (formadoras de hueso) en la mayoría de los casos. La localización más característica de las metástasis óseas es la columna vertebral, con dolor de espalda crónico acompañante. En una minoría de los casos hay metástasis a los pulmones y al hígado.

CAPÍTULO 13



Aparato genital femenino



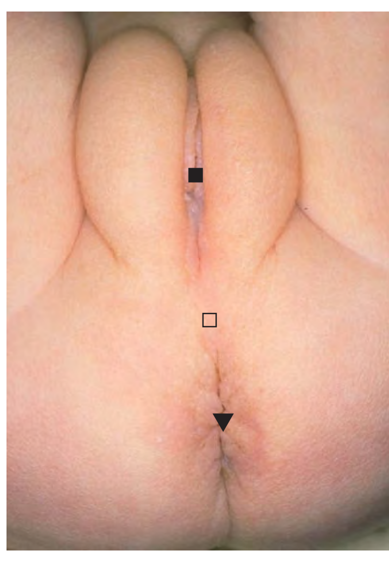


FIGURA 13-1 Genitales externos normales, vista macroscópica

En los genitales externos de la mujer adulta, visibles a la izquierda, se distinguen los labios mayores (*), los labios menores (◆), el clítoris (▲), el orificio vaginal (■) y el periné (□), que se extiende hasta el ano (▼). A la derecha se muestra el aspecto de los genitales en el nacimiento, ilustrando la relación entre el orificio vaginal (■), el periné (□) y el ano (▼). Los genitales externos se hallan revestidos por epitelio escamoso estratificado queratinizante.

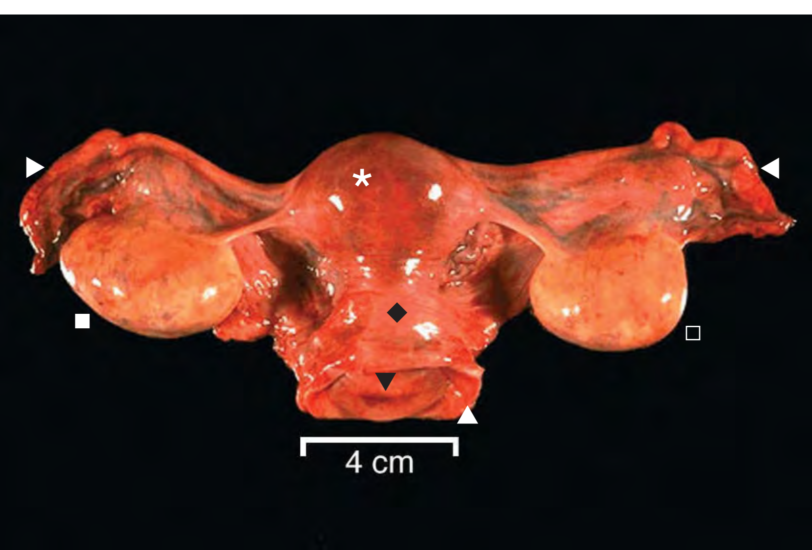


FIGURA 13-2 Genitales internos normales, vista macroscópica

Aquí se muestra el aspecto macroscópico del útero normal de una mujer joven, con el fundus (*), el istmo (◆), el cérvix (▼), el manguito vaginal (▲), la trompa de Falopio derecha (▶), la trompa de Falopio izquierda (◀), el ovario derecho (■) y el ovario izquierdo (□). En el embrión, las células germinales primordiales de la pared del saco vitelino migran a la cresta urogenital para convertirse en células germinales del ovario, que se mezclan con el epitelio y la estroma derivados de la cresta urogenital mesodérmica. Las porciones no fusionadas de los conductos müllerianos (paramesonéfricos) forman las trompas de Falopio y las porciones fusionadas se convierten en el útero y la vagina, mientras que los conductos distales fusionados se ponen en contacto con el seno urogenital para convertirse en el vestíbulo de los genitales externos.

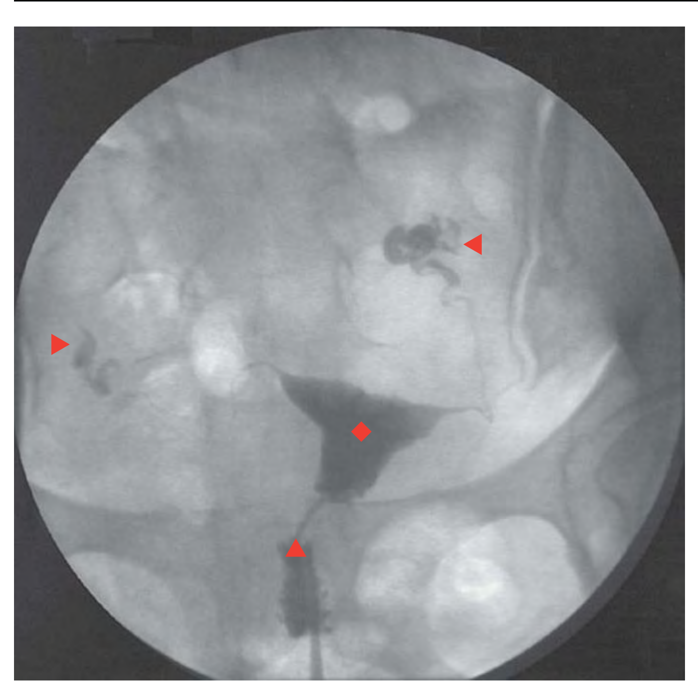
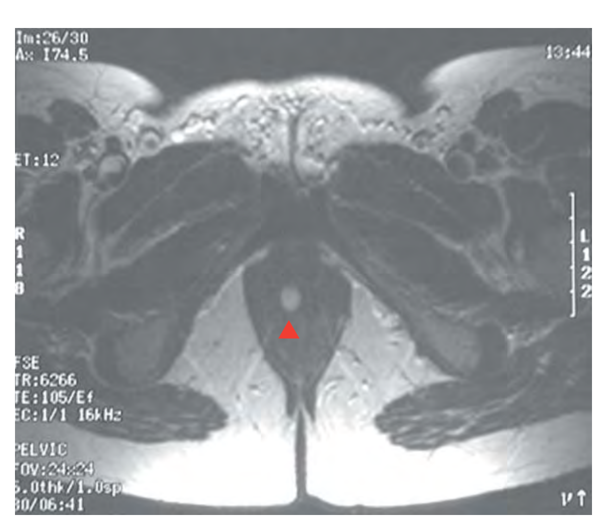
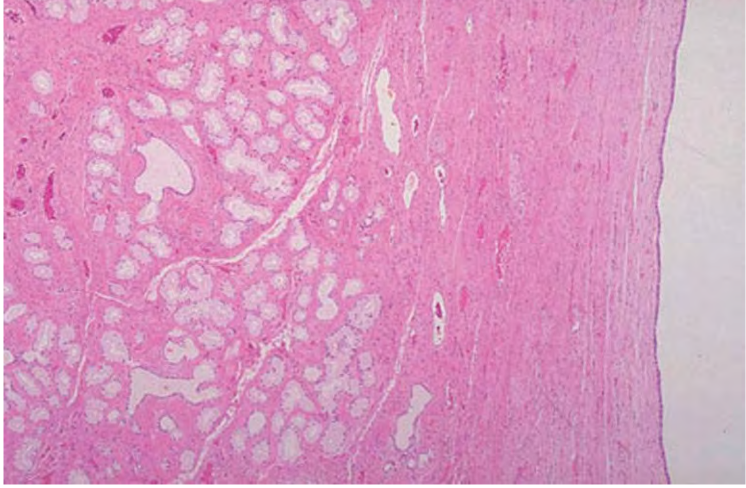


FIGURA 13-3 Genitales internos normales, radiografía

Aquí se muestra una histerosalpingografía en la cual se ha introducido una sonda por el cérvix (▲) que rellena la cavidad endometrial (◆) con material de contraste. El contraste se extiende a las trompas de Falopio derecha e izquierda, para luego desparramarse a través de los extremos fímbricos de las trompas de Falopio (oviductos) por las regiones anexiales derecha (▶) e izquierda (◀), lo cual indica que las trompas están permeables. Una cierta cantidad de material de contraste ha retrocedido hacia la vagina. Este examen radiológico puede llevarse a cabo como parte de un estudio de infertilidad.





FIGURAS 13-4 y 13-5 Quiste de las glándulas de Bartolino, resonancia magnética y vista microscópica

En la ilustración izquierda se ve un pequeño quiste brillante (▲) de la glándula de Bartolino. Estas glándulas pareadas producen secreciones mucinosas y sus conductos desembocan en el orificio vaginal. Los conductos glandulares pueden obstruirse, produciendo aumento del tamaño y quistificación de las glándulas, con inflamación e infección que causan dolor y molestias. Los quistes de Bartolino pueden alcanzar de 3 a 5 cm de tamaño. En la ilustración derecha se ven la cavidad quística (extremo derecho), revestida por un epitelio aplanado de tipo transicional o escamoso, y las glándulas adyacentes normales (mitad izquierda).

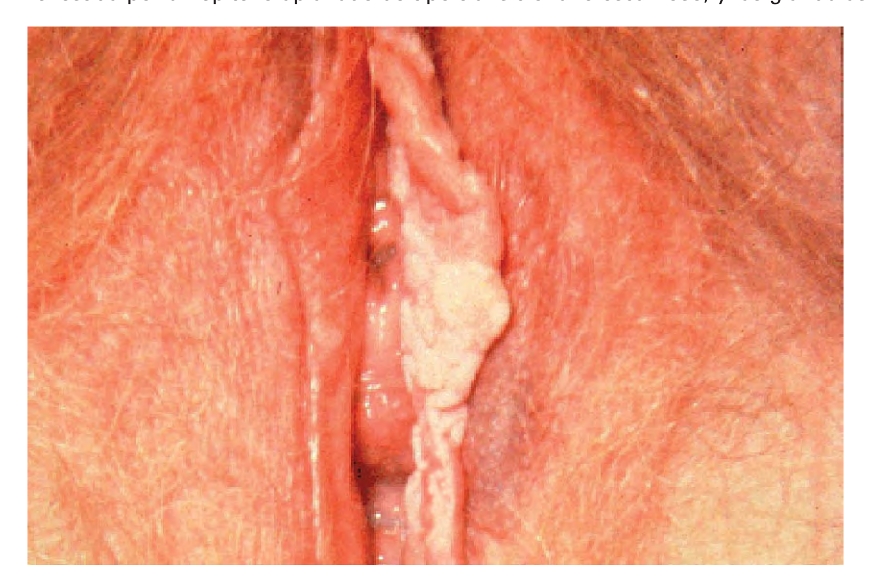


FIGURA 13-6 Liquen escleroso, vista macroscópica

En esta vulva se observan las placas de color blanquecino de la leucoplaquia, con atrofia y fibrosis que puede estenosar el introito y producir molestias. Este proceso puede desarrollarse lentamente y afectar progresivamente a zonas más extensas de la piel de los labios en las mujeres adultas, en particular tras la menopausia. El liquen escleroso aumenta el riesgo de infección secundaria.

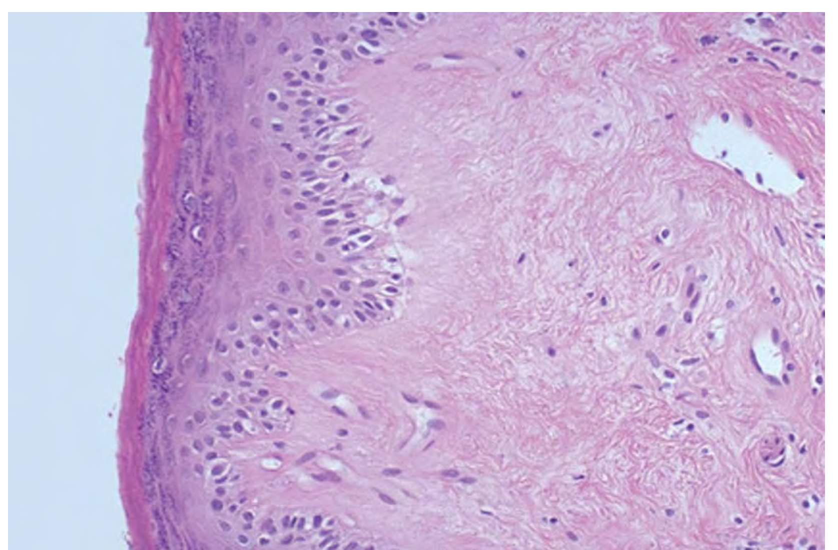


FIGURA 13-7 Liquen escleroso, vista microscópica

Hay atrofia del epitelio escamoso vulvar, con adelgazamiento, pérdida de las crestas interpapilares, degeneración hidrópica de los queratinocitos basales, engrosamiento de la dermis por densas bandas de colágeno y, a veces, infiltrados linfocitarios en bandas. Estos hallazgos sugieren un proceso autoinmunitario. El carcinoma de células escamosas de la vulva se desarrolla en menos del 4% de estas mujeres.

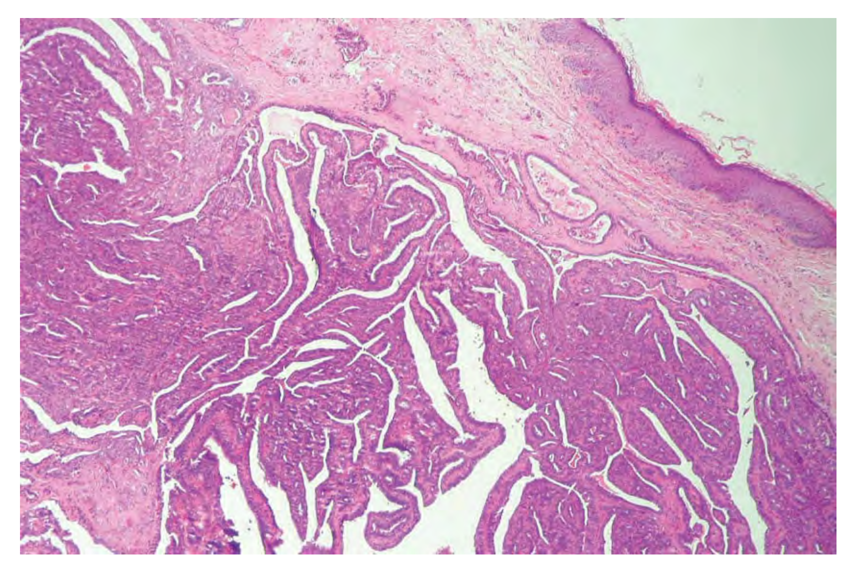
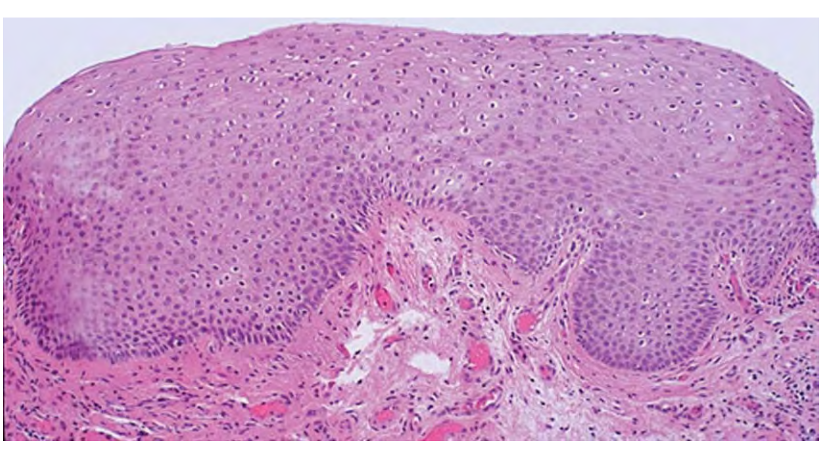


FIGURA 13-8 Hidradenoma papilar, vista microscópica

La vulva tiene glándulas sudoríparas apocrinas modificadas a partir de las cuales puede desarrollarse el hidradenoma papilar, que forma un nódulo muy bien circunscrito y se suele localizar en los labios mayores o los pliegues interlabiales. A veces se sospecha la existencia de un carcinoma vulvar, ya que el hidradenoma tiende a ulcerarse. El hidradenoma tiene un aspecto histológico similar al papiloma intraductal de la mama. Como se muestra aquí, el hidradenoma tiene un patrón de crecimiento papilar, con conductos tubulares revestidos por una capa simple o doble de células cilíndricas no ciliadas y una capa de «células mioepiteliales» aplanadas bajo el epitelio. Los elementos mioepiteliales son característicos de las glándulas sudoríparas y sus tumores.





FIGURAS 13-9 y 13-10 Condiloma acuminado, vistas macro y microscópica

Aquí se muestran excrecencias verrugosas en el periné, la vulva y la región perianal, que son características de las infecciones de transmisión sexual producidas por el papilomavirus humano (HPV), en concreto por los subtipos 6 y 11. Las lesiones pueden ser solitarias o múltiples. El epitelio escamoso aumenta de grosor y hay vacuolización perinuclear que da lugar a la característica atipia citológica de tipo «coilocítico». Los condilomas son benignos y no progresan a malignidad. Pueden no variar de tamaño, regresar espontáneamente o crecer con lentitud.

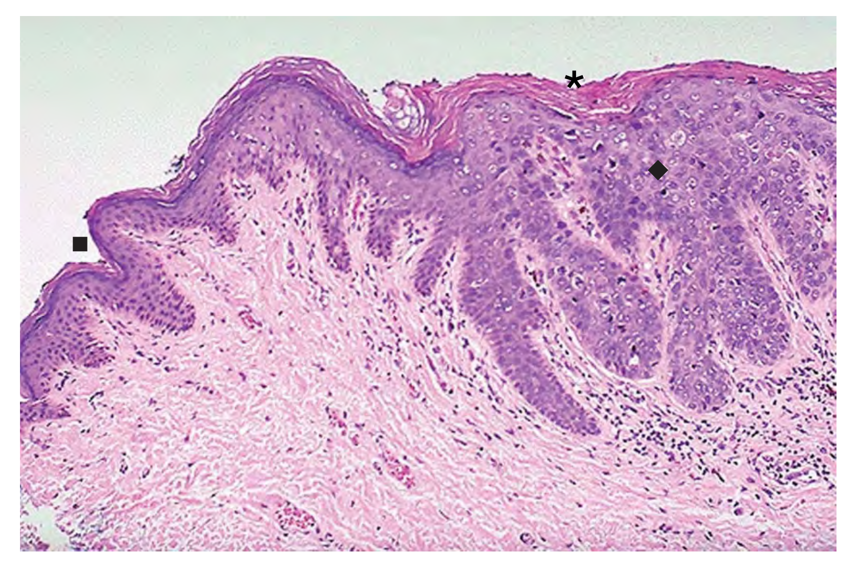


FIGURA 13-11 Displasia vulvar, vista microscópica

La displasia (◆) puede afectar al epitelio vulvar como consecuencia de la infección por HPV. Obsérvese la hiperqueratosis (*) (que produce un área con un aspecto macroscópico de leucoplaquia), con epitelio escamoso queratinizante más normal (pero atrófico) (■) a la izquierda. La mayoría de los casos de neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) no progresan a cáncer invasivo, pero el riesgo es mayor con los subtipos 16 y 18 de HPV. Muchas lesiones son multicéntricas, y algunas se asocian a carcinoma escamoso cervical o vaginal. En las mujeres de más edad, los carcinomas vulvares pueden estar precedidos por un liquen escleroso y no por una infección por HPV.

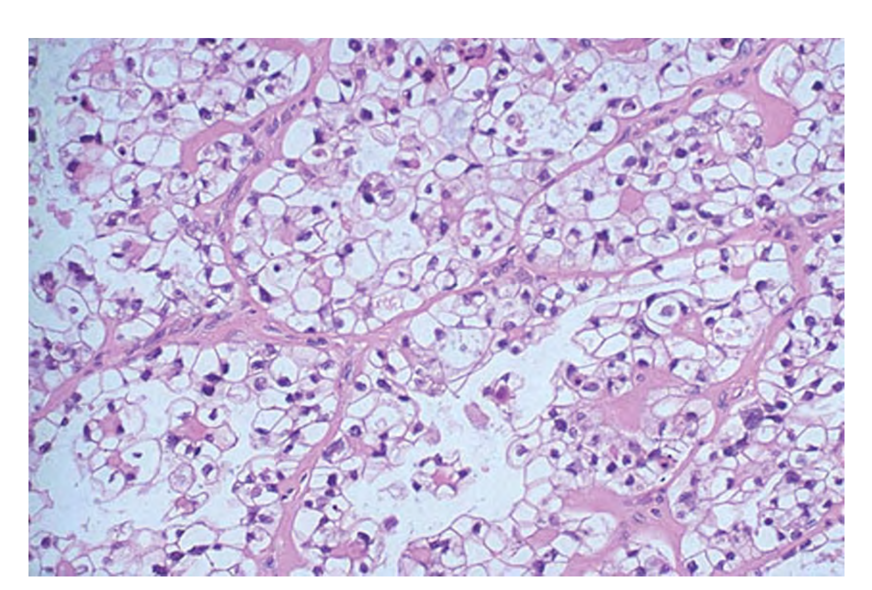


FIGURA 13-12 Carcinoma de células claras, vista microscópica

Las neoplasias de la vagina son raras. Obsérvense las células vacuoladas que forman agregados irregulares con luces glandulares mal definidas. En la mucosa vaginal pueden aparecer focos rojos y granulares, denominados *adenosis,* que a veces preceden al carcinoma de células claras, lesión que habitualmente afecta a mujeres jóvenes cuya madre recibió dietilestilbestrol (DES) durante el embarazo. Estos cánceres son raros, incluso en las mujeres que tienen esta historia. La exposición al DES aumenta el riesgo de carcinoma de células claras de la vagina superior y el cérvix en las adolescentes y las adultas jóvenes. El carcinoma de células claras a menudo ya es invasivo cuando se detecta, por lo que es difícil de curar.

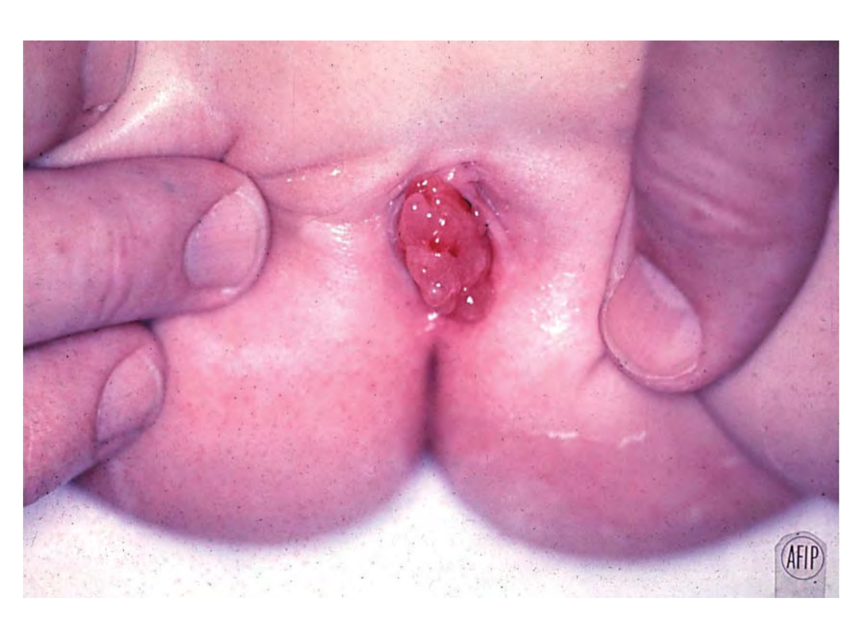


FIGURA 13-13 Sarcoma botrioide, vista macroscópica

Obsérvese la masa polipoidea que ocupa la vagina y aparece como un racimo de uvas por el orificio vaginal. Denominado *sarcoma botrioide*, es una forma rara de rabdomiosarcoma embrionario que afecta principalmente a niñas menores de 5 años.

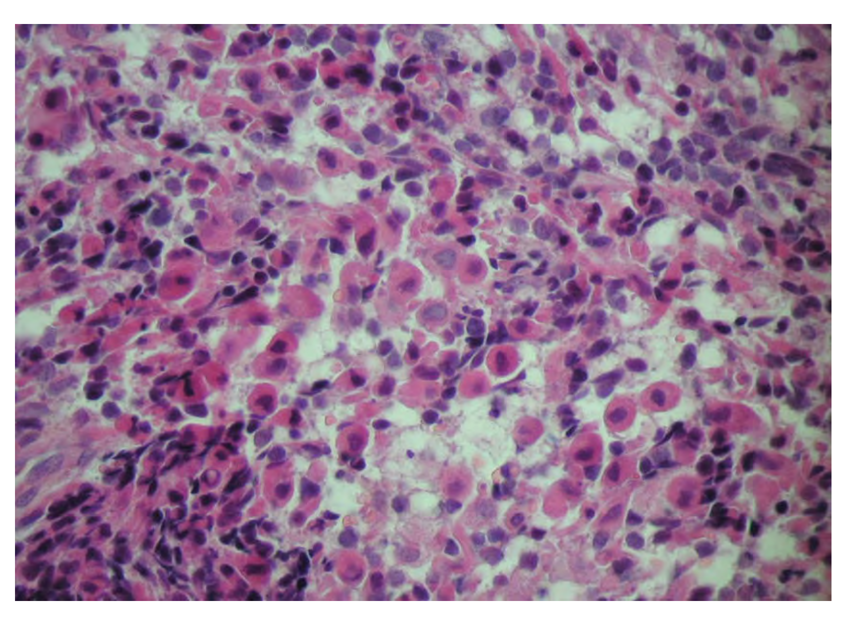


FIGURA 13-14 Sarcoma botrioide, vista microscópica

Esta neoplasia es una forma de rabdomiosarcoma embrionario con células primitivas pequeñas que tienen cantidades variables de citoplasma rosado y se acompañan de una estroma fibromixomatosa. Estos tumores con frecuencia presentan invasión local. Los tumores de mayor tamaño pueden causar obstrucción de la vía urinaria.

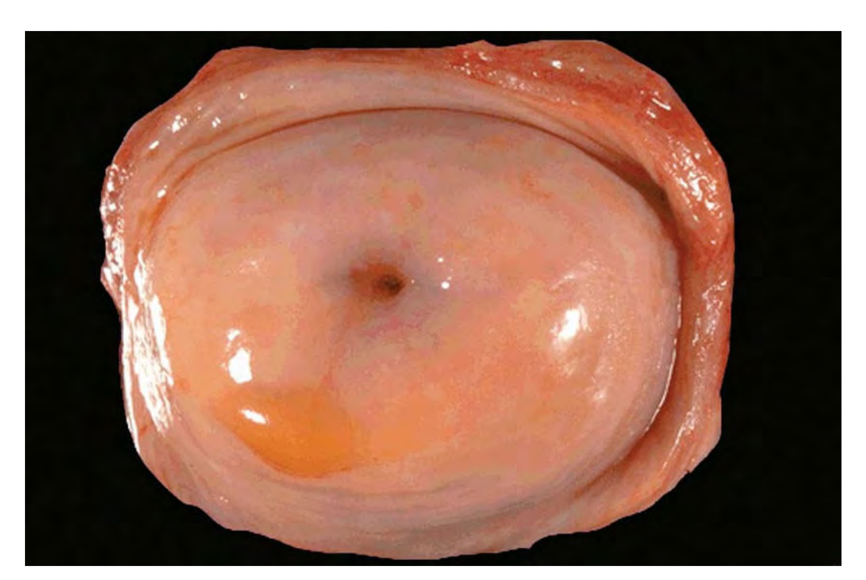


FIGURA 13-15 Cérvix normal, vista macroscópica

El cérvix normal tiene una superficie mucosa lisa y brillante. En esta pieza de histerectomía hay un pequeño ribete de manguito vaginal. El orificio cervical es pequeño y redondo, como es característico de una mujer nulípara. El orificio presentará una forma en «boca de pez» tras uno o más embarazos.

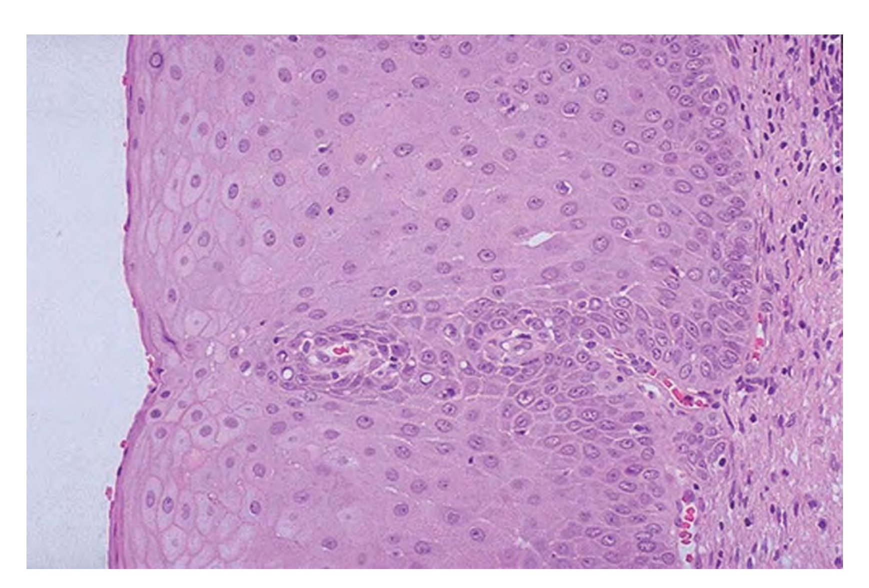


FIGURA 13-16 Cérvix normal, vista microscópica

Éste es el epitelio escamoso no queratinizante del cérvix normal. Las células escamosas maduran desde la capa basal hasta la superficie. La citología vaginal se hace mediante raspado o cepillado de la superficie del cérvix (y a veces la vagina), con lo que se obtienen células que se colocan en un fijador y se tiñen. El patrón de maduración de estas células proporciona información sobre el estatus hormonal de la mujer y cambia durante el ciclo menstrual normal. La citología vaginal también permite ver células inflamatorias y agentes infecciosos como *Candida albicans*, tricomonas y las células *(clue cells)* de la vaginosis bacteriana (producida por *Gardnerella vaginalis*, entre otras). Por supuesto, también pueden detectarse cambios displásicos.

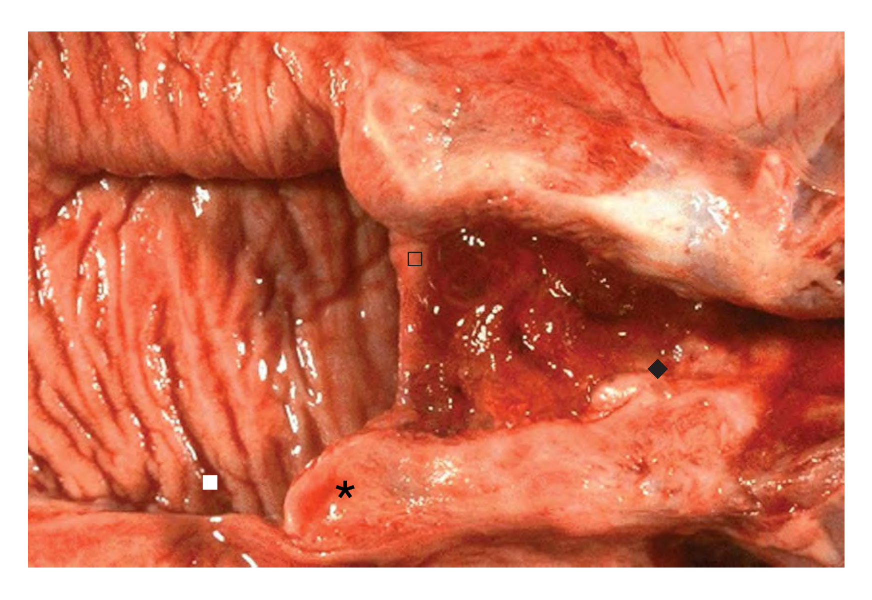


FIGURA 13-17 Cérvix normal y vagina, vista macroscópica

La mucosa vaginal normal (■) de las mujeres en edad fecunda ofrece un aspecto rugoso. En esta imagen de autopsia del cérvix abierto por la cara anterior (*) se pueden apreciar, a la derecha, el canal endocervical y el istmo uterino (◆), que tienen un aspecto eritematoso que se extiende hasta el orifico cervical (□) y que es compatible con inflamación crónica. El cérvix tiene una densa estroma fibromuscular subyacente que es blanca al corte.



FIGURA 13-18 Quiste de Naboth, vista macroscópica

Aquí se ve un gran quiste (o huevo) de Naboth translúcido que surge de la estroma que rodea al canal endocervical externo y ocupa de forma exofítica el canal. La inflamación con cervicitis puede producir obstrucción de las glándulas submucosas, con dilatación quística de las mismas. Estos quistes se hallan ocupados por un líquido claro y mucoide. Son lesiones benignas y frecuentes, que suelen medir entre varios milímetros y 1 cm.

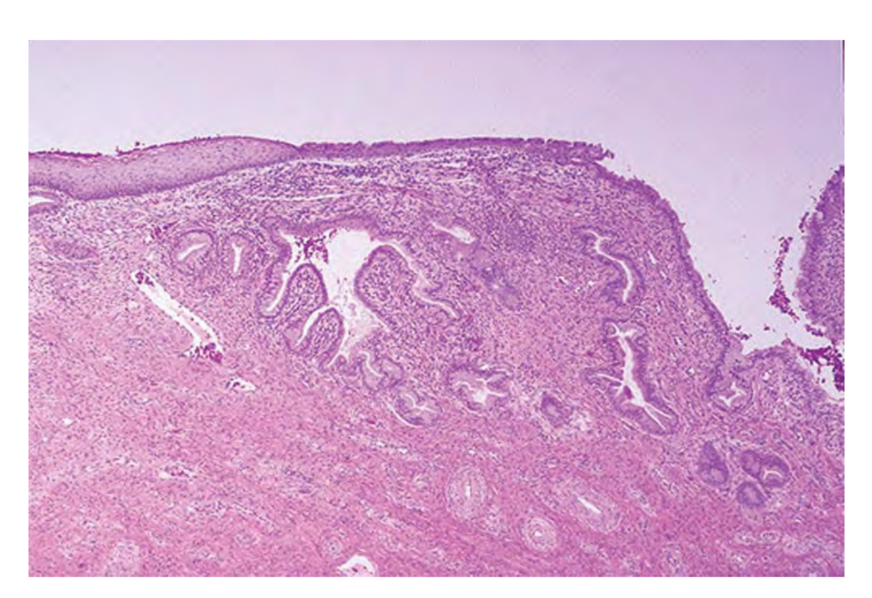


FIGURA 13-19 Zona de transformación del cérvix normal, vista microscópica

Como puede verse aquí a bajo aumento, el cérvix normal, con epitelio escamoso estratificado no queratinizante, se fusiona en la zona de transformación (unión escamocolumnar) con el endocérvix, tapizado por células cilíndricas mucinosas. El endocérvix tiene en la estroma glándulas endocervicales que también se hallan revestidas por células cilíndricas mucinosas.

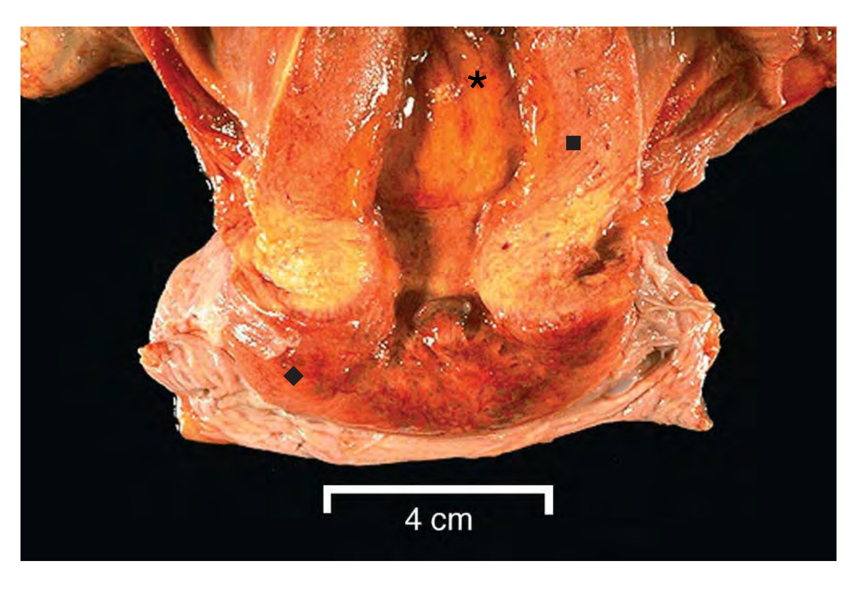


FIGURA 13-20 Cervicitis crónica, vista macroscópica

La cervicitis crónica suele comenzar en la unión escamocolumnar del cérvix y puede propagarse al epitelio escamoso ectocervical. El útero se halla abierto por la cara anterior para exponer el canal endocervical (*) y el istmo uterino (■). Obsérvese el aspecto eritematoso (◆) de este epitelio cervical inflamado. Durante los años de fecundidad, la concentración alta de estrógenos promociona la maduración, con captación de glucógeno, del epitelio escamoso cervical y vaginal. El glucógeno proporciona un sustrato para la flora bacteriana normal de la vagina, que mantiene el pH bajo e inhibe la proliferación de organismos patógenos.

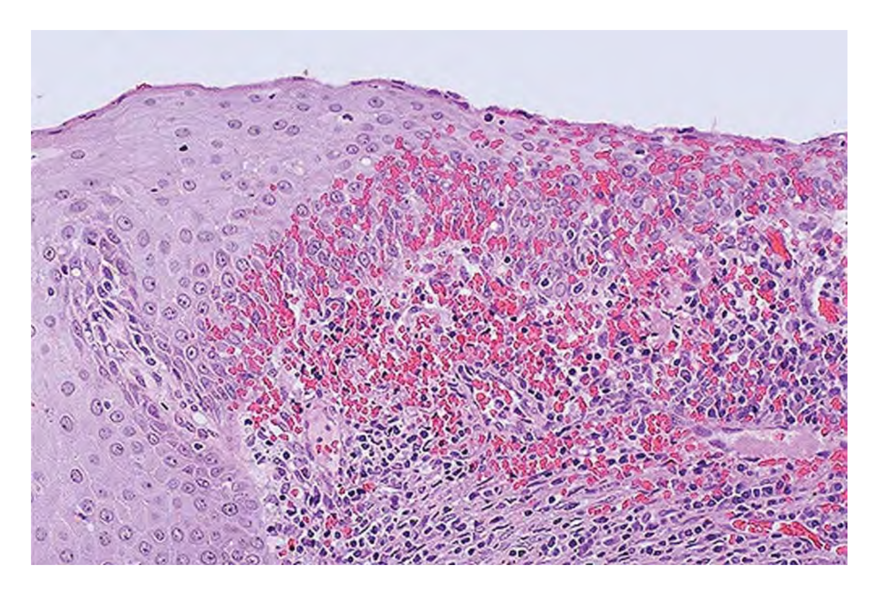


FIGURA 13-21 Cervicitis crónica, vista microscópica

Aquí se observa cervicitis crónica en la unión escamocolumnar del cérvix, con linfocitos pequeños, redondos y azules en la submucosa, y también hay hemorragia. La cervicitis crónica es muy frecuente. Organismos bacterianos comunes como los estreptococos, estafilococos, enterococos y coliformes, así como el hongo *Candida* y el protozoo *Trichomonas vaginalis,* pueden causar cervicitis y vaginitis, que suelen tener un curso clínico caracterizado por episodios de inflamación aguda mezclada con inflamación crónica. La reacción de reparación del epitelio inflamado y erosionado puede producir células de aspecto levemente atípico (atipia «inflamatoria») en la citología vaginal.

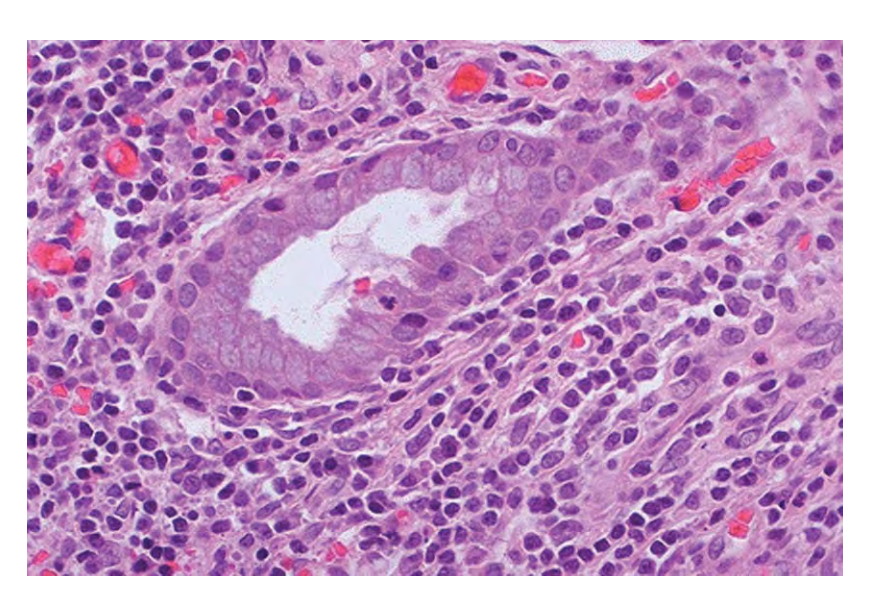


FIGURA 13-22 Cervicitis crónica, vista microscópica

Alrededor de esta glándula endocervical, en la estroma situada bajo el epitelio, hay un infiltrado predominantemente linfocitario. Esta inflamación puede acompañarse de la erosión, ulceración y reparación del epitelio. Hay un cierto grado de cervicitis en casi todas las mujeres adultas, pero la inflamación es mínima, y habitualmente no hay problemas clínicos significativos a causa de ello.

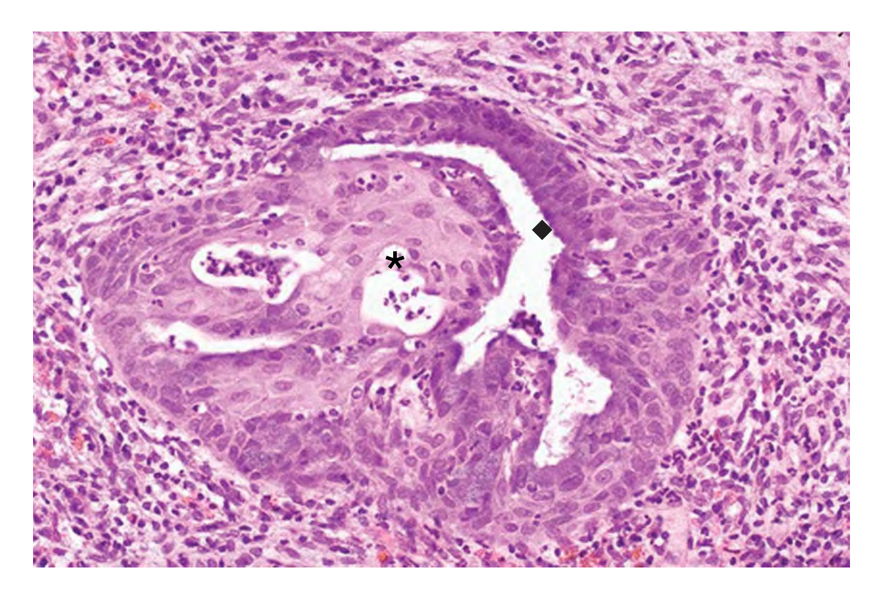


FIGURA 13-23 Metaplasia escamosa de cérvix, vista microscópica

En esta glándula endocervical el epitelio cilíndrico normal (◆) se ha transformado en un epitelio de aspecto escamoso (*) debido al proceso inflamatorio en curso. La metaplasia es un proceso potencialmente reversible, en el cual el epitelio normal es sustituido por otro tipo de epitelio. La metaplasia puede ser el primer paso en las alteraciones de las células epiteliales que conducen a la displasia.

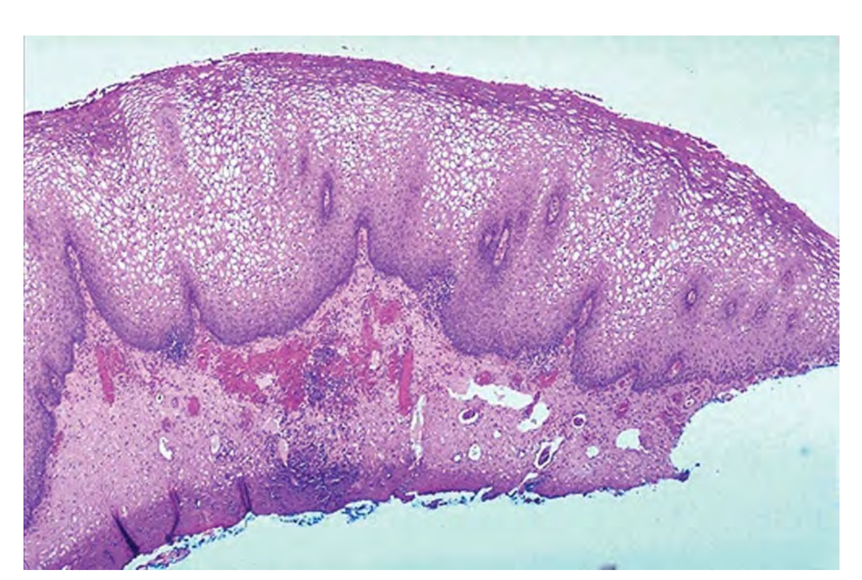


FIGURA 13-24 Efectos del papilomavirus humano, vista microscópica

En esta biopsia cervical se observa un epitelio escamoso aumentado de grosor y las células tienen un aspecto vacuolado. Se trata de cambios coilocíticos. El condiloma acuminado de los genitales externos tiene un aspecto similar. Son cambios que se asocian, de forma característica, a la infección por HPV. La mayoría de las mujeres adultas sanas eliminan la infección por HPV al cabo de varios años. Existen subtipos de HPV de alto riesgo y de bajo riesgo. Los subtipos de alto riesgo son 16 y 18, entre otros. La oncoproteína E6 de estos subtipos de HPV se une a p53 y provocan su degradación, en tanto que E7 se une a RB e inhibe su función.

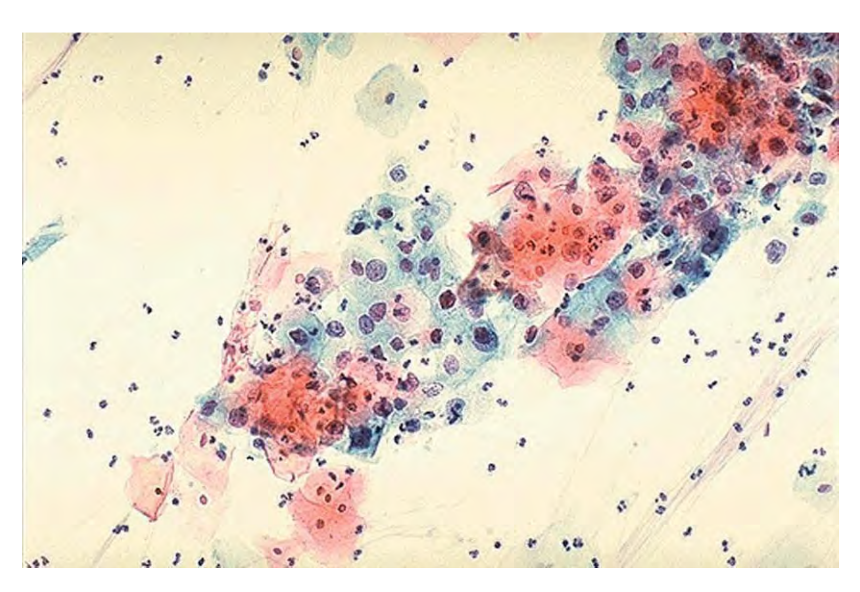


FIGURA 13-25 Displasia escamosa de cérvix, citología vaginal

El cribado mediante citología vaginal ha reducido la incidencia y la tasa de mortalidad del carcinoma cervical, ya que gracias al mismo pueden detectarse y tratarse las displasias y los carcinomas iniciales, con lo que se previene el desarrollo de carcinomas invasivos. En las zonas central superior y central inferior de la imagen pueden apreciarse los rasgos citológicos de las células escamosas normales, con pequeños núcleos picnóticos y citoplasmas aplanados de color anaranjado o azul pálido. Las células displásicas, situadas en el centro y en la zona superior derecha, son en general más pequeñas y tienen núcleos más oscuros e irregulares. Las lesiones displásicas se clasifican en los grados I, II o III de neoplasia cervical intraepitelial (CIN).

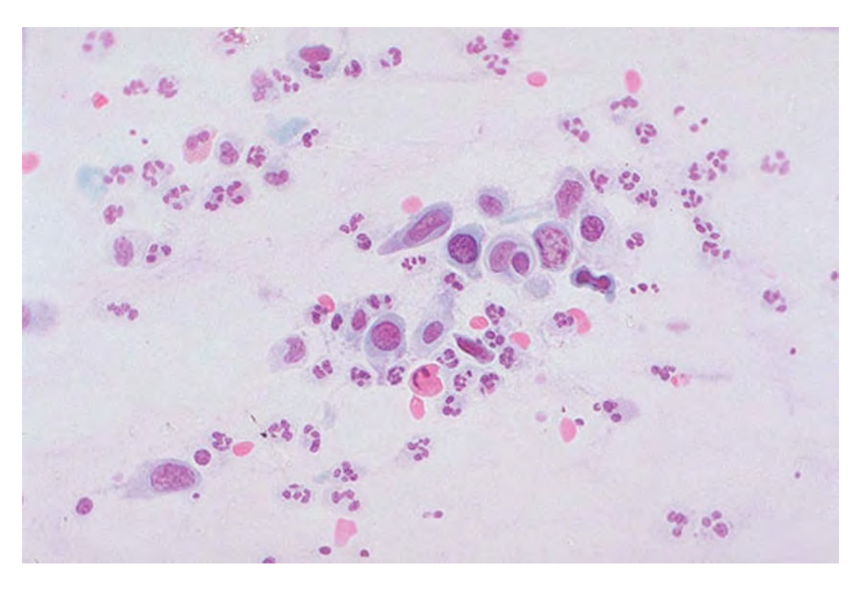


FIGURA 13-26 Carcinoma escamoso de cérvix, citología vaginal

En esta citología vaginal se ven células más pleomorfas, oscuras y grandes, que son propias de un carcinoma. La inflamación y hemorragia presentes en el fondo son características de una lesión más agresiva, ulcerada e invasiva. Tras una citología vaginal anormal en la que se detecta CIN o carcinoma, es esencial practicar una biopsia. Los factores de riesgo de la neoplasia cervical son edad temprana en el primer coito, múltiples compañeros sexuales, multiparidad, compañeros sexuales varones con múltiples compañeros sexuales previos y exposición a los subtipos de alto riesgo 16 y 18 de HPV.

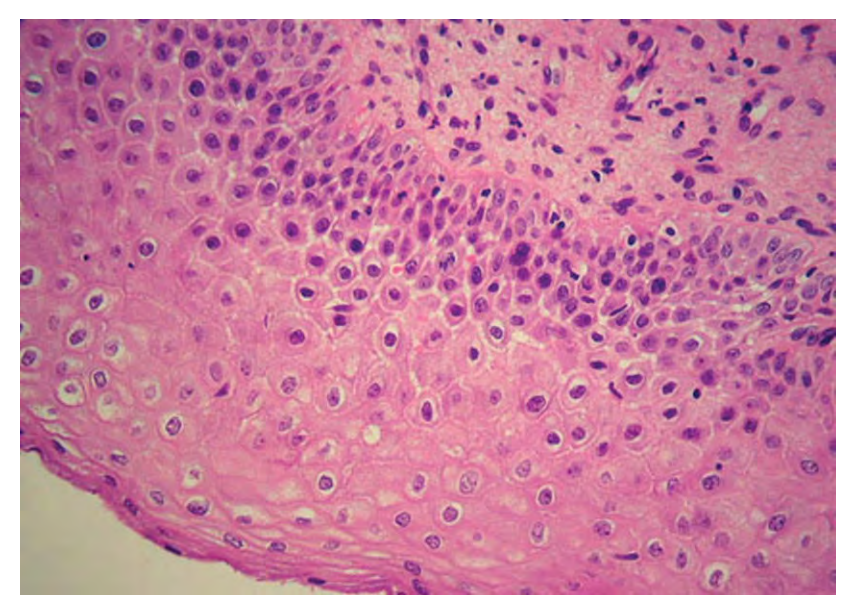


FIGURA 13-27 Neoplasia cervical intraepitelial de grado I, vista microscópica

En esta muestra de biopsia, las células displásicas y desorganizadas ocupan menos de un tercio del grosor del epitelio escamoso, por lo que la lesión se clasifica como CIN I. Obsérvense los cambios coilocíticos de algunas células, que son compatibles con el efecto de HPV. El término *células escamosas atípicas de significado indeterminado* (ASCUS) puede utilizarse en los informes de citología vaginal cuando hay células anormales pero no es posible clasificarlas como CIN, por lo que se requiere seguimiento. El término *lesión escamosa intraepitelial* (SIL) también puede utilizarse en los informes de citología. CIN I se suele correlacionar con una lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL).

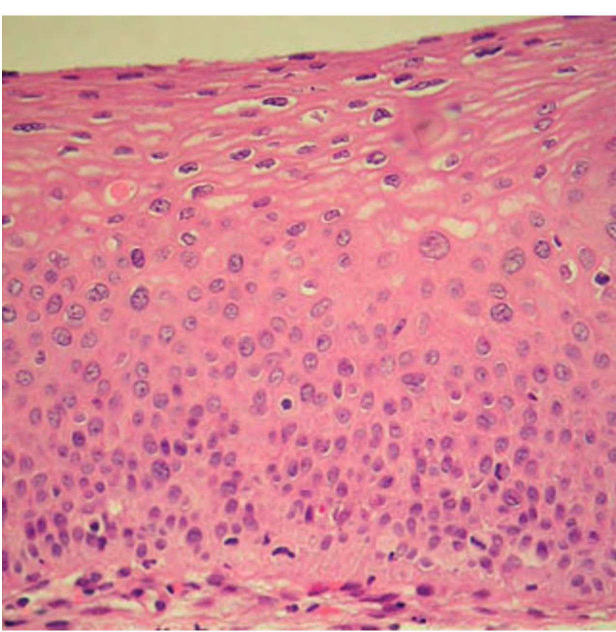


FIGURA 13-28 Neoplasia cervical intraepitelial de grado II, vista microscópica

En esta biopsia cervical, las células displásicas y desorganizadas ocupan entre un tercio y la mitad del grosor del epitelio, y la lámina basal aún está intacta, de modo que se trata de una CIN II. Las displasias moderadas y graves (CIN II y CIN III) tienden a correlacionarse con una lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) y con la infección por formas más agresivas de HPV. Hay expresión continuada de las oncoproteínas *E6/E7,* que tienen influencias desestabilizadoras sobre el ciclo celular. Hay estimulación de *p16/NK4*, con aumento de la expresión de *p16*, que es un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas. Sin embargo, las displasias tienden a progresar a lo largo de muchos años, proporcionando así múltiples oportunidades de detectar las lesiones iniciales mediante el cribado citológico periódico y de tratar por escisión las áreas displásicas. La colposcopia ayuda a localizar las áreas anormales para su escisión.

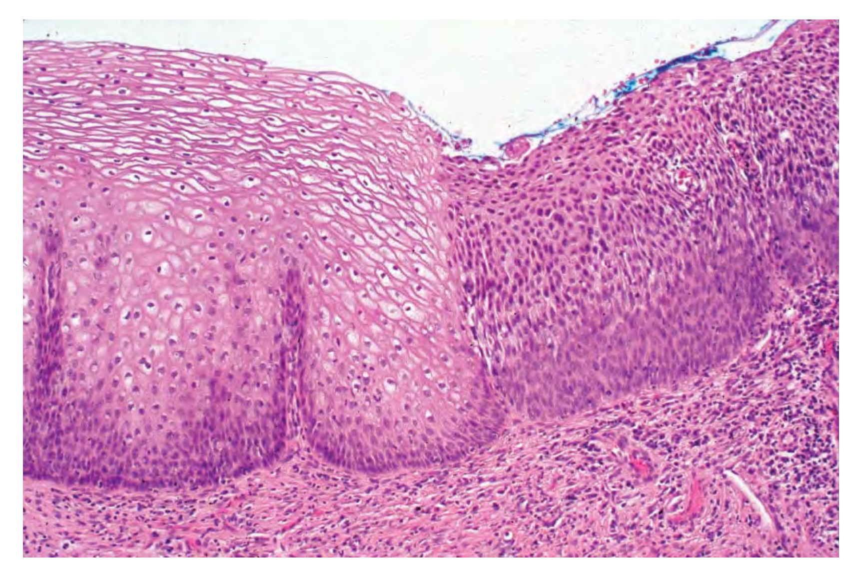


FIGURA 13-29 Neoplasia cervical intraepitelial de grado III, vista microscópica

En esta biopsia hay displasia cervical escamosa grave que se extiende desde el centro hasta el extremo derecho. A la izquierda hay epitelio no displásico. Obsérvese cómo las células displásicas tienen núcleos más grandes y oscuros y están desordenadas. Este proceso displásico afecta a todo el grosor del epitelio, pero la lámina basal está intacta, por lo que se trata de una CIN III. Tanto la designación de displasia grave como la de carcinoma *in situ* (CIS) se incluyen bajo el encabezamiento de CIN III. Estas lesiones son HSIL y tienen un riesgo alto de progresión a carcinoma inasivo.



FIGURA 13-30 Carcinoma de células escamosas, vista macroscópica

Esta pieza de histerectomía pone de manifiesto el aspecto macroscópico de un carcinoma de células escamosas que aún está limitado al cérvix (estadio I). La tasa de supervivencia de las pacientes con CIN a los 5 años es esencialmente del 100%, y es de más del 95% para las pacientes con carcinomas microinvasivos (estadio Ia). Cuando la neoplasia es más invasiva, pero aún está confinada al cérvix (estadio Ib), las tasas de supervivencia a los 5 años se sitúan entre el 80 y el 90%. El tumor que se ve aquí alrededor del orificio cervical, entre las posiciones horarias de las 3 y las 7, es una masa de color rojo-amarillo y patrón exofítico (crece hacia fuera y se proyecta por encima del epitelio liso normal que la rodea). Hay una historia natural de progresión de displasia a carcinoma. Los carcinomas cervicales pueden aparecer ya en la segunda década, pero el pico de incidencia tiene lugar en la quinta década.

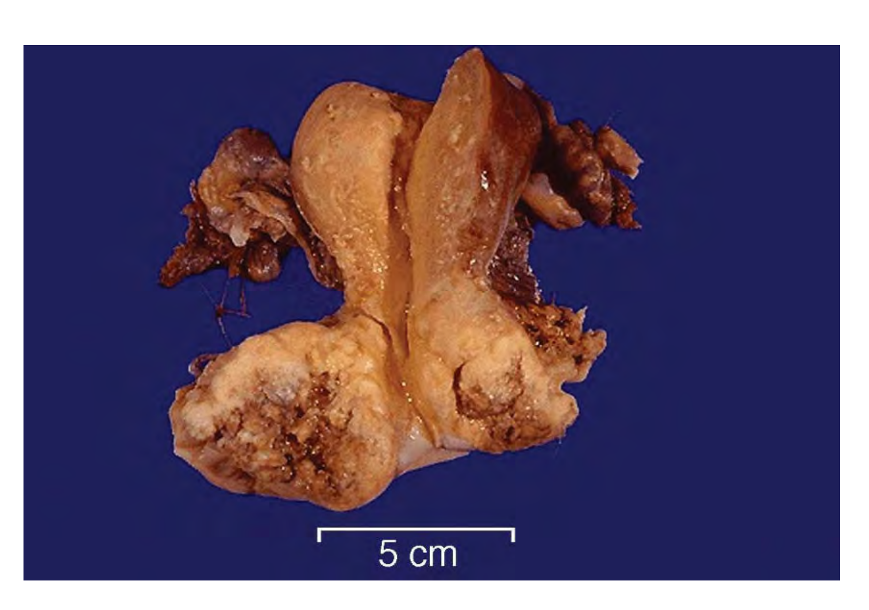


FIGURA 13-31 Carcinoma de células escamosas, vista macroscópica

Se trata de un carcinoma de células escamosas de cérvix, de mayor tamaño y más avanzado, que se ha extendido a la vagina. Se llevó a cabo una histerectomía abdominal total con salpingo-ooforectomía bilateral para este carcinoma cervical de estadio II, que se extendía más allá del cérvix, pero no a la pared lateral de la pelvis. La tasa de supervivencia a los 5 años es del 75%. En el estadio III el carcinoma se ha extendido a la pared lateral de la pelvis, y la supervivencia a los 5 años es menor del 50%.



FIGURA 13-32 Carcinoma de células escamosas, vista macroscópica

Ésta es una evisceración pélvica hecha a causa de un carcinoma cervical de estadio IV. El estadio IV se asigna a los carcinomas que afectan a la vejiga o al recto o se extienden más allá de la pelvis menor. A la izquierda, la piel oscura de la vulva (□) se continúa con la vagina (▼) y el cérvix (▲) en el centro, donde se aprecia una masa tumoral irregular (◆) que infiltra la vejiga urinaria (*). En la zona central derecha se ve la cavidad endometrial, con forma de hendidura, rodeada de miometrio. El recto (■) y colon sigmoide se sitúan en la parte inferior y se extienden hacia la derecha. La tasa de supervivencia a los 5 años se aproxima al 5%, lo que no deja de ser 1 de cada 20 casos, y la calidad de vida con una vejiga ileal reconstruida y colostomía (o fondo de saco de Koch) tras la evisceración es adecuada para un estilo de vida activo. Los cánceres avanzados requieren un enfoque realista, pero no fútil.

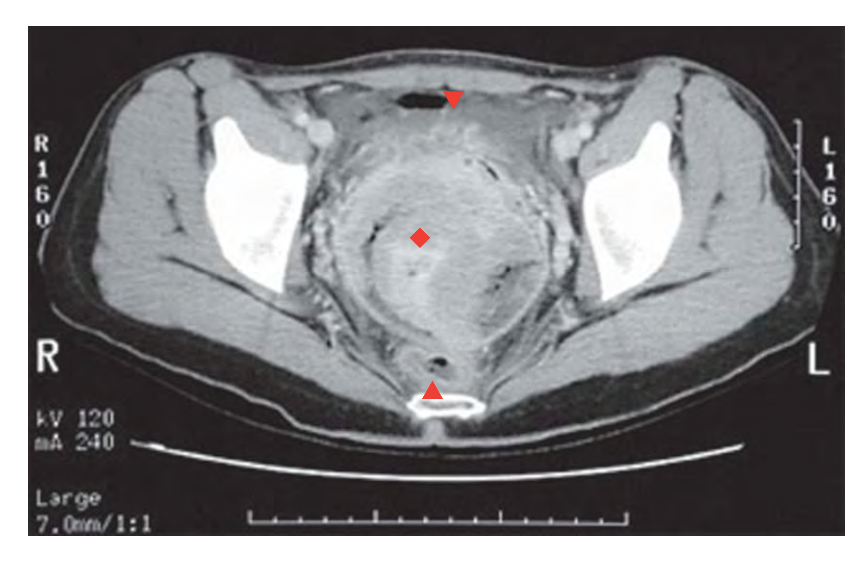


FIGURA 13-33 Carcinoma de células escamosas, tomografía computarizada

Esta TC de la pelvis pone de manifiesto una gran masa (◆), con atenuación heterogénea por la necrosis y espacios llenos de aire. La masa se origina en el cérvix y se extiende anteriormente a la vejiga (▼) y posteriormente al recto (▲). Este carcinoma de células escamosas del cérvix ha invadido el recto y la vejiga y, por tanto, está en estadio IV.

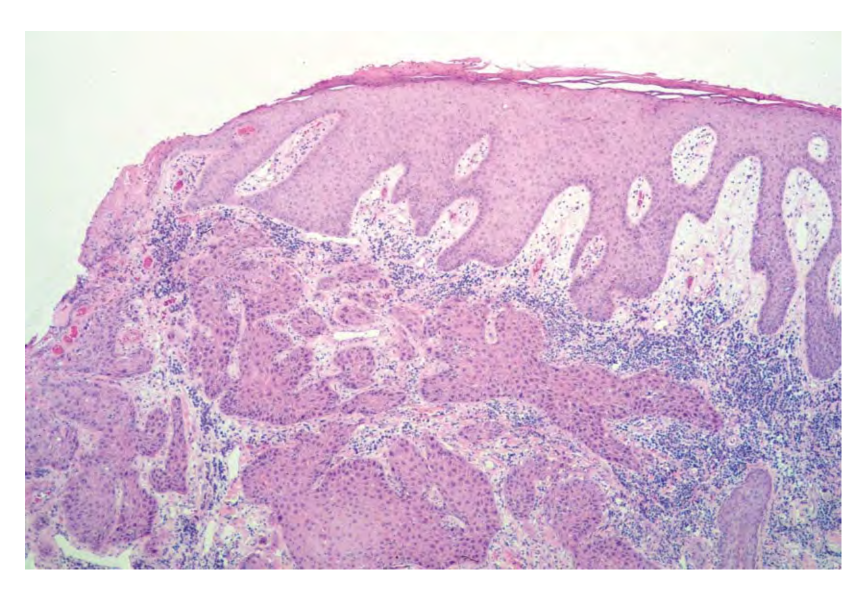


FIGURA 13-34 Carcinoma de células escamosas, vista microscópica

Hay nidos de carcinoma de células escamosas que invaden en profundidad y socavan la mucosa. A la izquierda se aprecia pérdida de la superficie epitelial por ulceración. La mayor parte de los carcinomas cervicales se componen de grandes células escamosas queratinizantes o no queratinizantes. Menos del 5% se componen de células pequeñas indiferenciadas o neuroendocrinas. Los adenocarcinomas del cérvix son poco frecuentes. Los carcinomas de células claras son raros, excepto en el contexto de exposición materna al DES.

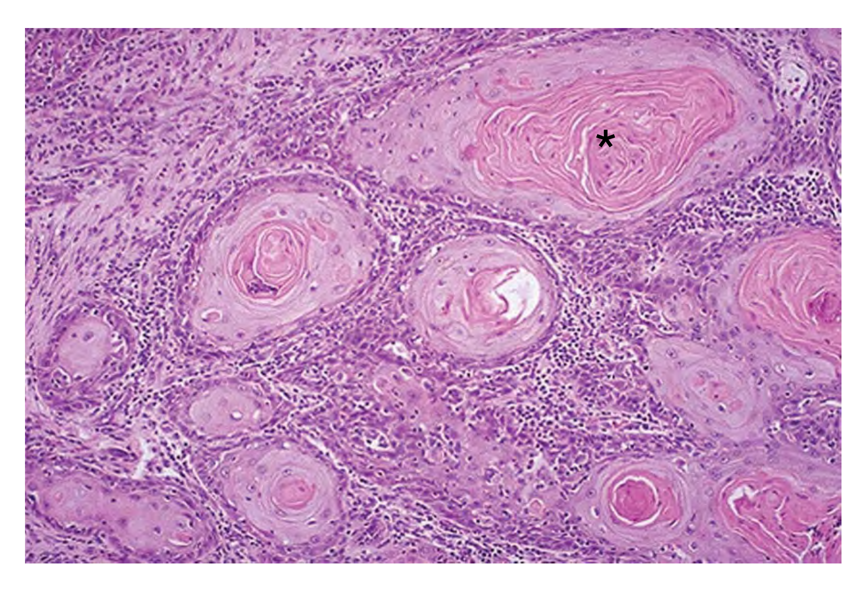


FIGURA 13-35 Carcinoma de células escamosas, vista microscópica

A gran aumento se observan nidos de células escamosas neoplásicas que invaden la estroma con inflamación crónica. Este cáncer está bien diferenciado, como puede comprobarse por la presencia de perlas de queratina (*) en los nidos de células tumorales. Sin embargo, la mayoría de las células escamosas cervicales son no queratinizantes.



FIGURA 13-36 Ciclo hormonal del endometrio, diagrama

En este diagrama se representa el ciclo hormonal normal del endometrio. El ciclo promedio es de 28 días. La parte proliferativa (folicular) del ciclo varía entre las mujeres, pero tiende a permanecer igual en cada mujer. El tiempo desde la ovulación hasta la menstrución, que es la parte secretora (lútea) del ciclo, es un período constante de 14 días.
La parte menstrual del ciclo suele durar entre 3 y 7 días. El ciclo menstrual está controlado por la secreción adenohipofisaria de folitropina (FSH) y lutropina (LH). Sobre esta secreción ejercen un control de retroalimentación negativa los esteroides ováricos, principalmente el estradiol, y la inhibina (que suprime selectivamente a la FSH). La secreción de FSH es inhibida a medida que la concentración de estrógenos se eleva entre 8 y 10 días antes de la ovulación. En la segunda mitad de la fase folicular, la LH comienza a elevarse, alcanzando un pico, junto con el estradiol, cuya secreción es estimulada por la retroalimentación positiva ejercida por la concentración creciente de progesterona, con lo que se desencadena la ovulación. La fase lútea se caracteriza por el descenso de la FSH y la LH, con concentraciones crecientes de progesterona y estrógenos. Si no se produce la fertilización, las concentraciones de estrógenos y progesterona disminuyen y desencadenan la menstruación, con desprendimiento de la capa funcional del endometrio.

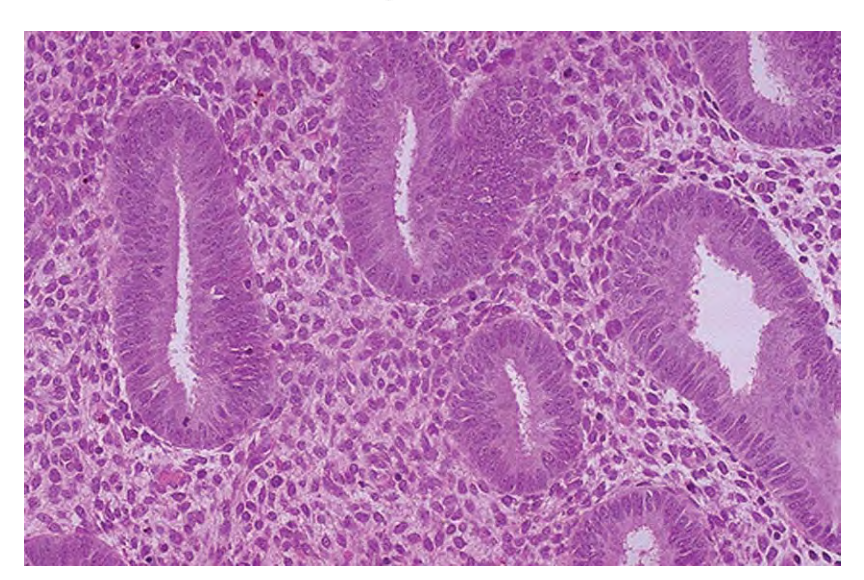


FIGURA 13-37 Endometrio proliferativo, vista microscópica

La fase proliferativa (folicular) es la parte variable del ciclo menstrual, con una duración promedio de unos 14 días. En esta fase las glándulas endometriales tienen forma tubular y se hallan revestidas por células cilíndricas y rodeadas por una estroma densa. Estas glándulas proliferan para reconstruir el endometrio funcional, eliminado en la menstruación del ciclo previo. En estas glándulas proliferativas pueden verse mitosis.

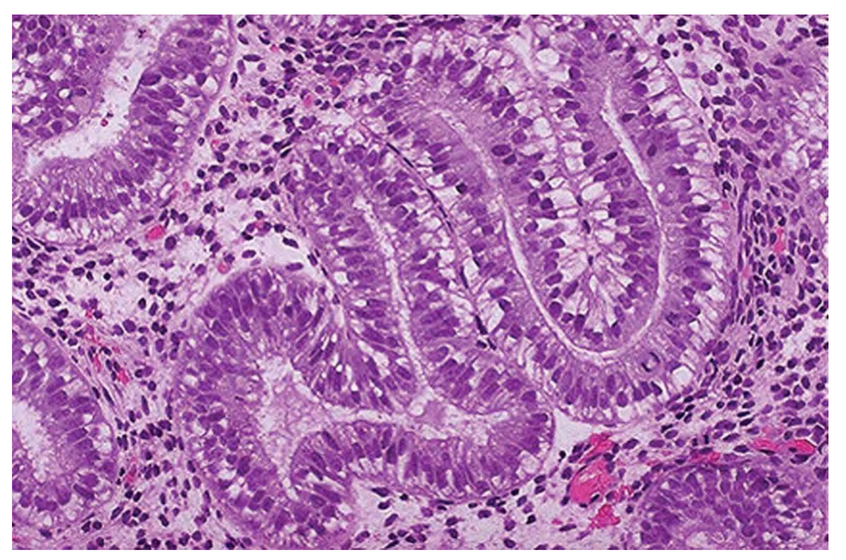


FIGURA 13-38 Endometrio al inicio de la fase secretora, vista microscópica

Este aspecto, con vacuolas subnucleares prominentes en células cilíndricas que revisten glándulas endometriales de gran tamaño, es compatible con el día postanovulatorio 2 de la fase lútea del ciclo menstrual. Los cambios histológicos tras la ovulación son bastante constantes durante los 14 días que preceden a la menstruación, y pueden utilizarse con propósitos diagnósticos para datar al endometrio en la biopsia.

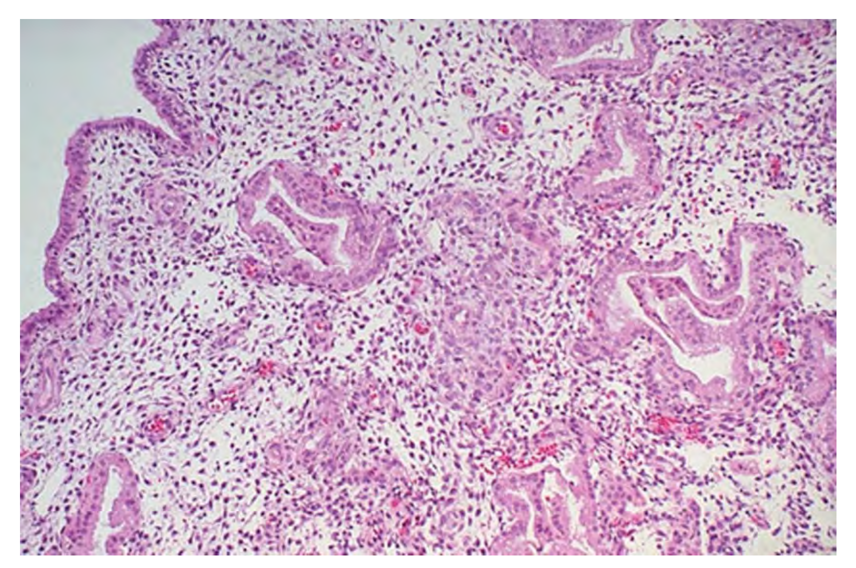


FIGURA 13-39 Endometrio a mitad de la fase secretora, vista microscópica

Este endometrio a mitad de la fase secretora del ciclo menstrual normal tiene edema prominente de la estroma. Las glándulas endometriales han aumentado de tamaño y se han hecho más tortuosas. Algunas células estromales tienen un citoplasma rosado, lo que traduce el efecto de decidualización de las concentraciones crecientes de estrógenos y progesterona en la fase lútea del ciclo, tras la elevación de LH con la ovulación.

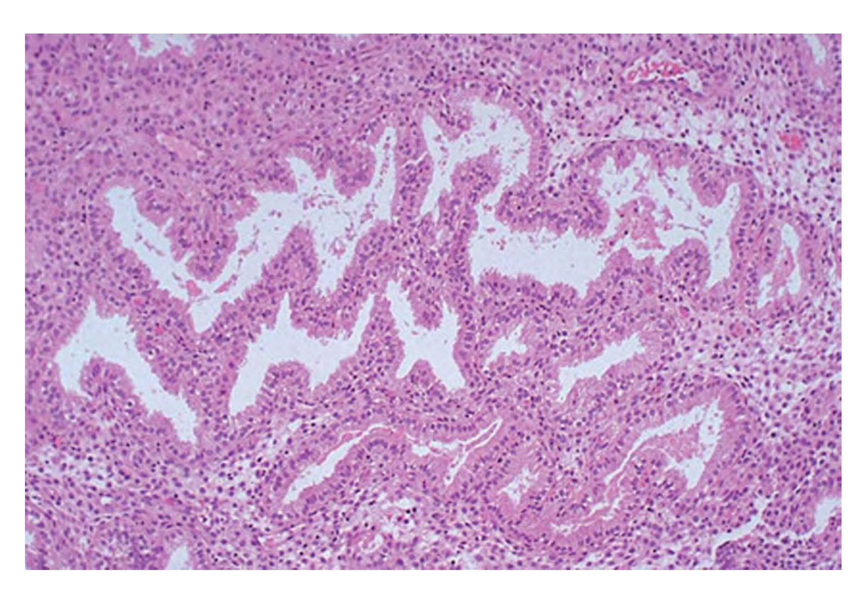


FIGURA 13-40 Endometrio al final de la fase secretora, vista microscópica

La tortuosidad de las glándulas endometriales es aparente en este endometrio secretor tardío de la fase lútea del ciclo menstrual normal, y hay secreciones intraluminales en las glándulas. En la estroma circundante se observa una decidualización rosada más pronunciada. Este endometrio es ahora capaz de dar soporte a la implantación del huevo fertilizado.

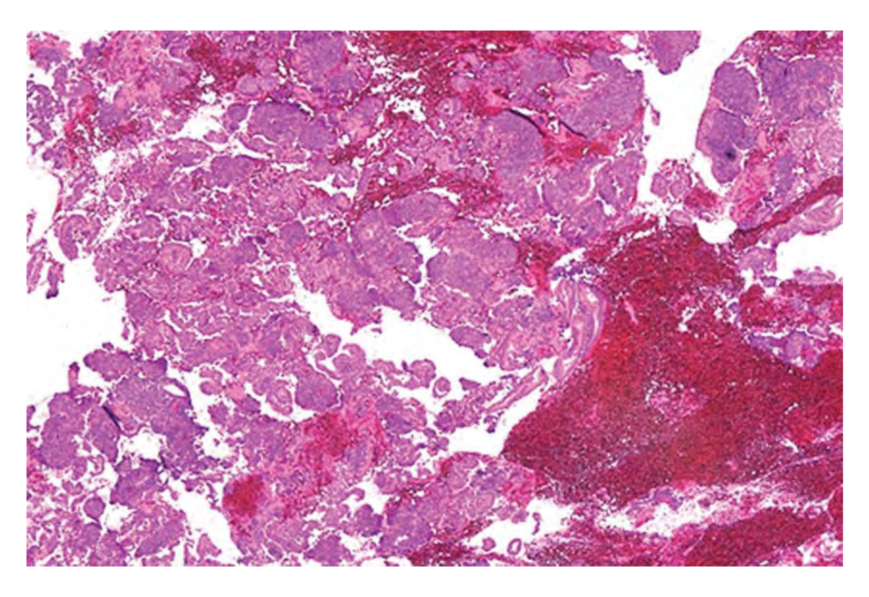


FIGURA 13-41 Endometrio menstrual, vista microscópica

El endometrio de la fase menstrual se caracteriza por la degradación de las glándulas y la estroma mediante el proceso de apoptosis, desencadenado por las concentraciones decrecientes de estrógenos y progesterona. Hay hemorragia e infiltración leucocitaria. Se desprenden los dos tercios superiores del endometrio, correspondientes a la capa funcional. A partir del tercio inferior (la capa basal), que no responde de igual manera a las hormonas ováricas, surgirá el nuevo revestimiento endometrial en el ciclo siguiente.

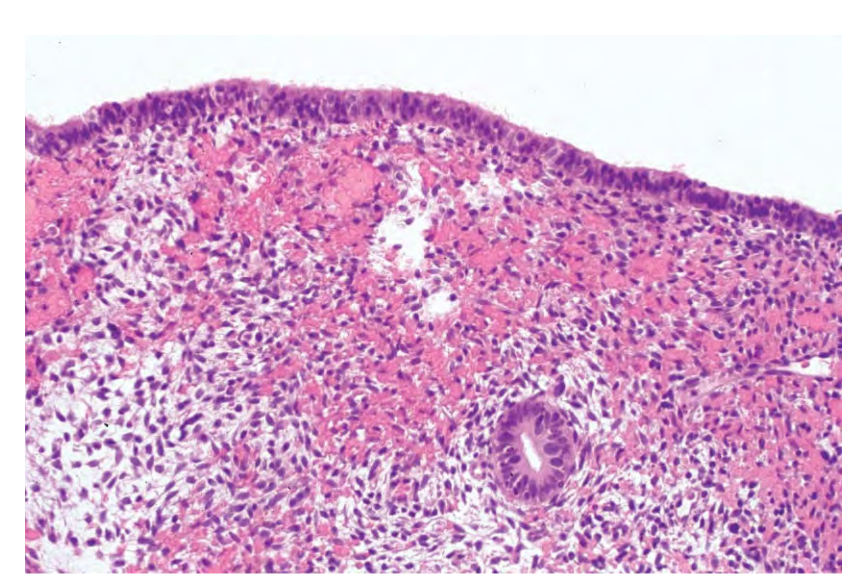


FIGURA 13-42 Endometrio de ciclo anovulatorio, vista microscópica

La hemorragia uterina disfuncional se debe más a menudo a los ciclos anovulatorios, que suelen tener lugar durante los años situados inmediatamente después de la menarquia y antes de la menopausia. También pueden estar implicadas las anomalías endocrinas de la hipófisis o el ovario, como pueden estarlo la obesidad grave o cualquier enfermedad crónica. La falta de ovulación provoca una fase lútea inadecuada, con estimulación estrogénica prolongada y sin fase progestacional. Esto produce en el endometrio un patrón proliferativo persistente, con degradación de la estroma y hemorragia. En la biopsia aquí mostrada, que debería corresponder al día postovulatorio 8, hay un desarrollo glandular mínimo y hemorragia de la estroma.

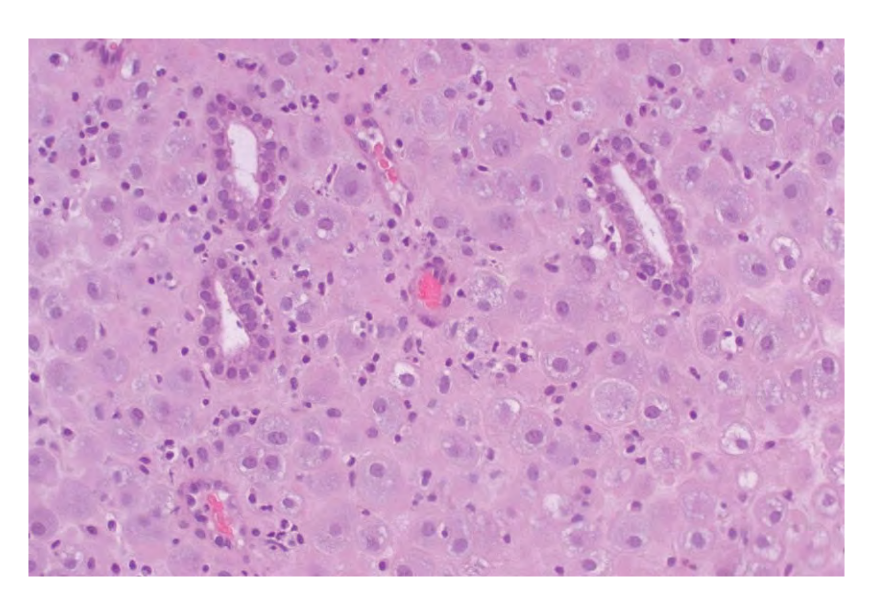


FIGURA 13-43 Endometrio con efectos de anticonceptivos orales, vista microscópica

Esta estroma endometrial está muy decidualizada, con grandes células dotadas de abundante citoplasma rosado, en tanto que las pocas glándulas endometriales presentes son pequeñas e inactivas. Estos cambios impiden la implantación exitosa del blastocito, pero el efecto primario de los agentes anticonceptivos es la prevención de la ovulación. El efecto sobre el endometrio no es permanente, y el endometrio vuelve a los cambios cíclicos normales una vez se han interrumpido los anticonceptivos.

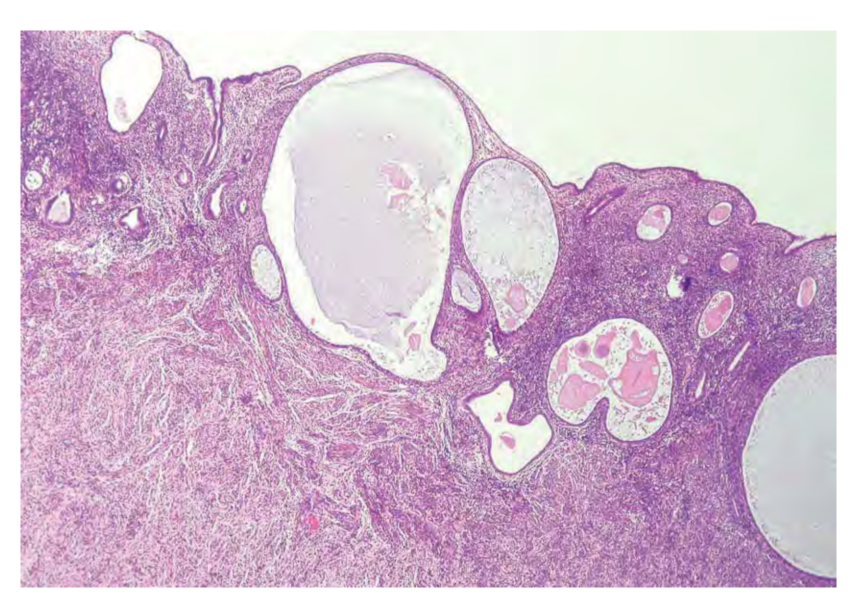


FIGURA 13-44 Endometrio posmenopáusico, vista microscópica

Obsérvese la delgada capa endometrial con estroma densa que contiene pequeñas glándulas tubulares, que se encuentran dispersas entre otras glándulas con dilatación quística y revestimiento de células epiteliales planas de aspecto atrófico. Tras la menopausia, que suele ocurrir entre el final de la quinta década y el comienzo de la sexta, hay reducción de la función ovárica, con pérdida de la regularidad de los ciclos hormonales y disminución de la producción ovárica de estrógenos y progesterona necesarios para estimular el crecimiento del endometrio y sus ciclos. La producción hipofisaria de FSH y LH aumenta como consecuencia de la falta del asa de retroalimentación asociada a la pérdida de la función ovárica.

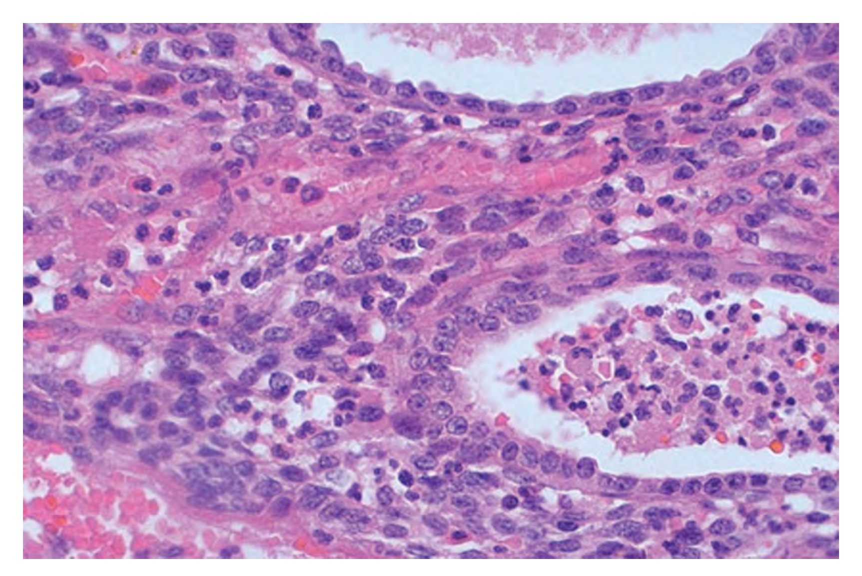


FIGURA 13-45 Endometritis aguda, vista microscópica

Hay neutrófilos diseminados en las glándulas y la estroma del endometrio, lo que es indicativo de endometritis aguda, proceso que a menudo constituye una complicación del parto («sepsis puerperal» o «fiebre posparto»), con organismos causales como los estreptococos del grupo B y *Staphylococcus aureus*. Los restos ovulares retenidos tras el parto aumentan el riesgo de endometritis. Con buena asistencia obstétrica este proceso es raro, pero, desde el punto de vista histórico, ha sido responsable de una mortalidad materna significativa. Además, las infecciones por clamidias pueden producir endometritis aguda o crónica.

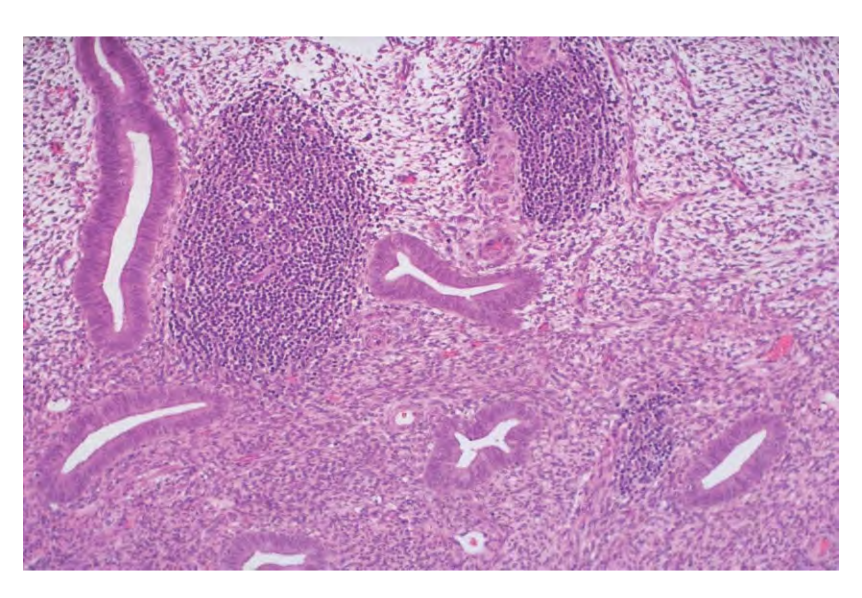


FIGURA 13-46 Endometritis crónica, vista microscópica

Aquí se ven agregados de linfocitos en la estroma endometrial. A gran aumento se identificarían células plasmáticas. La endometritis crónica leve se asocia a los dispositivos intrauterinos (la inflamación de bajo grado inducida por algunos de estos dispositivos, diseñados para crear un medio espermicida, impide la implantación de forma secundaria). La inflamación más pronunciada presente en este caso puede verse tras el parto, sobre todo cuando hay retención de restos ovulares, tras el aborto y en las enfermedades inflamatorias crónicas de la pelvis. En una sexta parte de las pacientes no hay causa definible de endometritis crónica. Estas mujeres pueden tener dolor pélvico, fiebre, flujo vaginal e infertilidad.

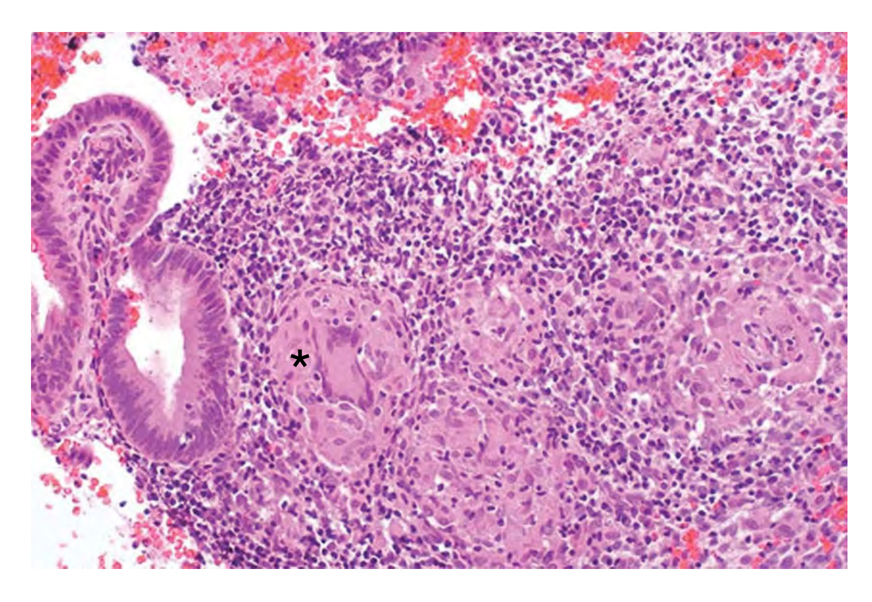


FIGURA 13-47 Endometritis granulomatosa, vista microscópica

Obsérvese en esta biopsia que la estroma endometrial contiene granulomas mal definidos (*), con células epitelioides que tienen abundante citoplasma rosado. Asimismo, se aprecian las células gigantes de tipo Langhans. La forma granulomatosa de endometritis crónica que aquí se muestra se debe al drenaje de una salpingitis tuberculosa a la cavidad endometrial. Esto puede ocurrir en los pacientes con tuberculosis diseminada.

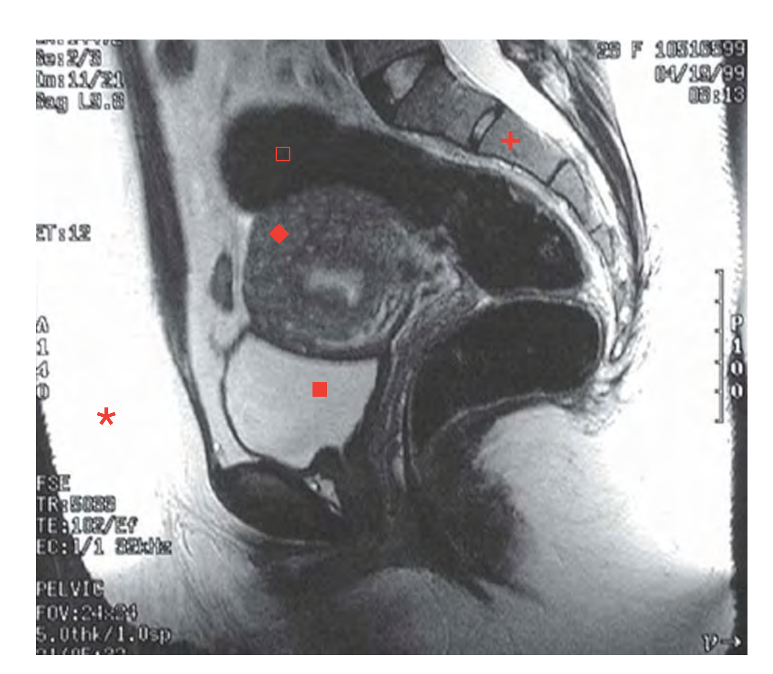


FIGURA 13-48 Adenomiosis, resonancia magnética

En esta RM en T2 de la pelvis en plano sagital, el útero pone de manifiesto una intensidad de señal anormalmente baja, con obliteración de la zona de la unión compatible con adenomiosis (◆). El útero está aumentado de tamaño en este proceso. La vejiga, de localización anterior (■), está llena de contraste brillante, mientras el sigmoide (□) y el recto, de localización posterior, son oscuros. Obsérvese el aspecto normal del sacro (+). Esta paciente obesa tiene abundante tejido adiposo subcutáneo (*).



FIGURA 13-49 Adenomiosis, vista macroscópica

La pared miometrial de este útero seccionado se halla engrosada y tiene un aspecto esponjoso característico de la adenomiosis, proceso en que hay glándulas endometriales, con (o sin) estroma, dentro del miometrio. Hasta el 20% de los úteros examinados por el patólogo tras la histerectomía tienen un cierto grado de adenomiosis, en general no tan florida como en este caso. El útero puede estar aumentado de tamaño, habitualmente de forma simétrica, y puede haber menorragia, dispareunia o dolor pélvico. (Aquí también se muestra un pequeño leiomioma redondeado y blanquecino, que es un hallazgo incidental.)

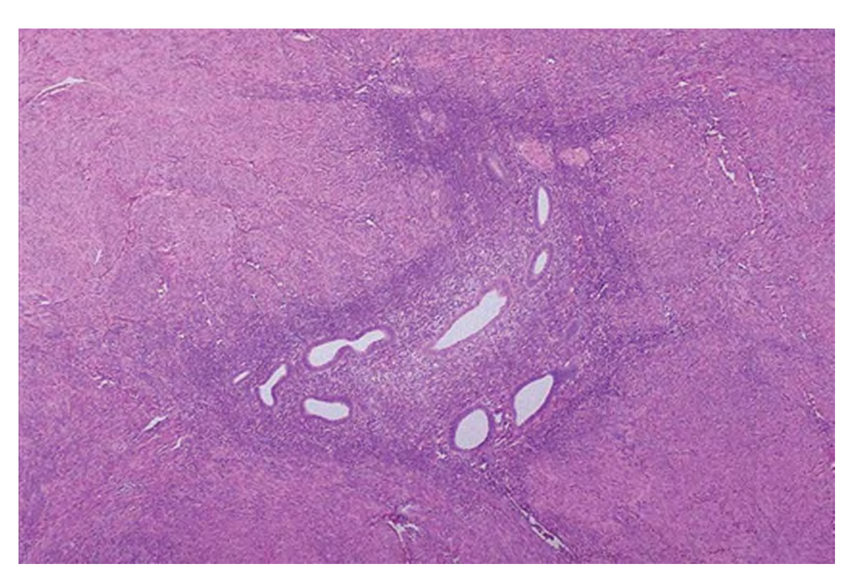


FIGURA 13-50 Adenomiosis, vista microscópica

La penetración del endometrio en el miometrio a más de 2 mm del estrato basal puede ser la causa de la adenomiosis. En este corte del miometrio puede verse un agregado de tejido endometrial con glándulas y estroma, lo que es característico de la adenomiosis. Puesto que los focos se derivan de la capa basal del endometrio, en general no se produce sangrado significativo en ellos. Este proceso puede producir aumento del tamaño del útero y menorragia, dismenorrea y dolor pélvicos.

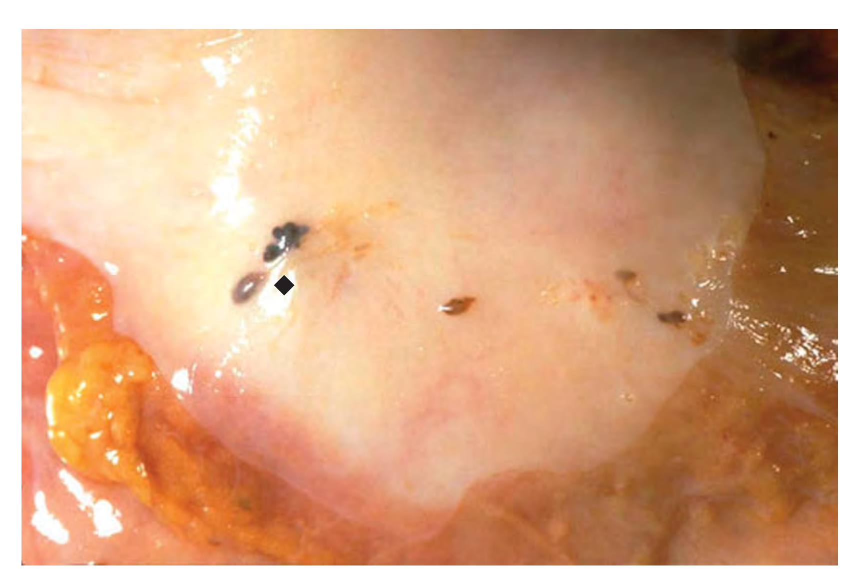


FIGURA 13-51 Endometriosis, vista macroscópica

Cuando se encuentran glándulas y estroma endometriales fuera del útero, el proceso se denomina *endometriosis*. Hasta el 10% de las mujeres pueden tener endometriosis. Puede ser muy incapacitante y dolorosa, incluso cuando sólo hay unos cuantos focos de pequeño tamaño. Las manifestaciones clínicas son dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico e infertilidad, entre otras. En estos focos de endometriosis hay hemorragia y la sangre es oscura (por la desoxigenación y la degradación de la hemosiderina), dando lugar a pequeños focos con el aspecto macroscópico de «quemaduras de pólvora». Los focos nodulares que se ven aquí están situados inmediatamente por debajo de la serosa del útero posterior, en el fondo de saco de Douglas (◆). Estas áreas de endometriosis pueden identificarse y cauterizarse mediante laparoscopia.

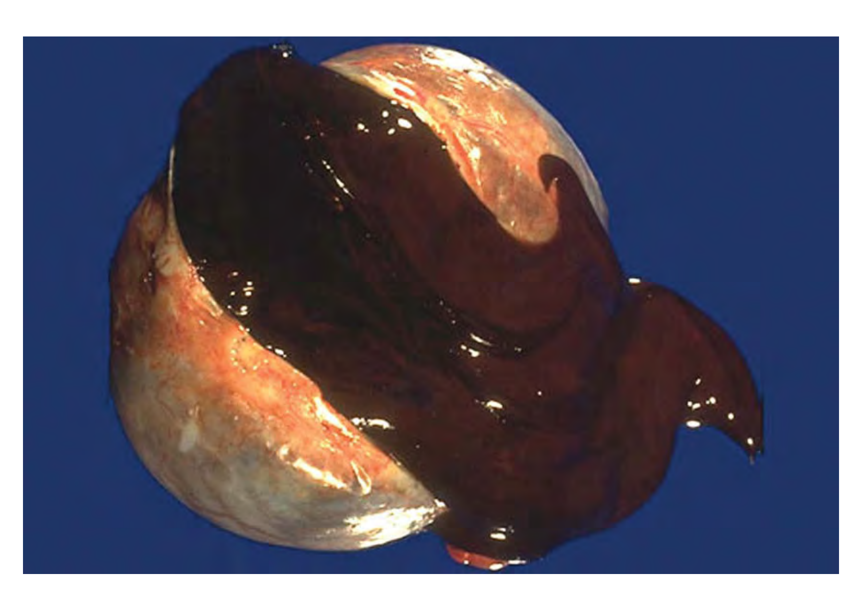


FIGURA 13-52 Endometriosis, vista macroscópica

Las localizaciones características de la endometriosis son los ovarios, ligamentos uterinos, septo rectovaginal, peritoneo pélvico y cicatrices de laparotomía. La endometriosis puede afectar a localizaciones más distantes, como el apéndice y la vagina. La figura corresponde a un corte de un ovario de 12 cm de tamaño que pone de manifiesto una cavidad quística llena de sangre antigua característica de la endometriosis, con formación de un quiste endometriótico, o «de chocolate». El quiste de chocolate recibe este nombre porque la sangre antigua, generada por la hemorragia en el espacio quístico, se degrada y produce abundante hemosiderina, adoptando un color entre marrón y negro.

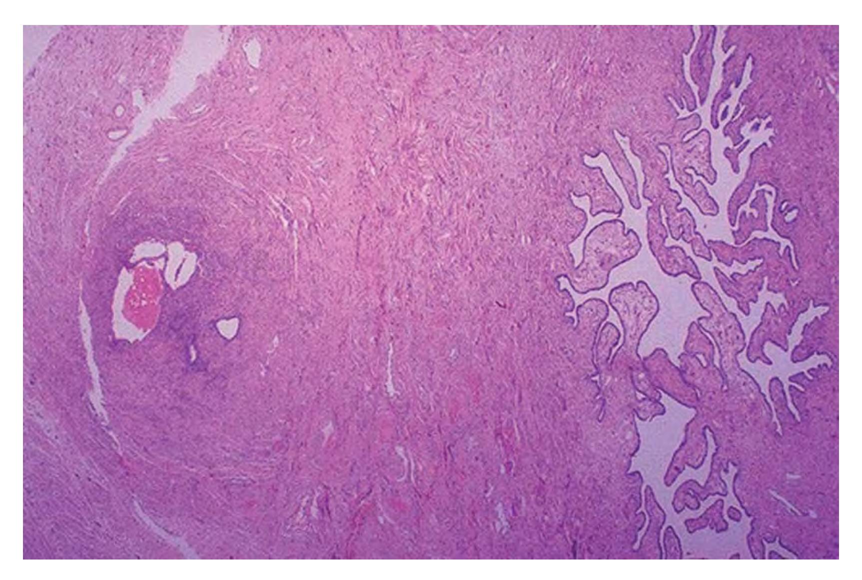


FIGURA 13-53 Endometriosis, vista microscópica

A la izquierda, cerca de la superficie de esta trompa de Falopio, se ve un foco de endometriosis caracterizado por un pequeño agregado de glándulas y estroma endometriales con hemorragia. A la derecha se observa la luz de la trompa. Entre las teorías invocadas para explicar el origen de la endometriosis se cuentan la regurgitación de tejido menstrual desde la trompa de Falopio con implantación en el peritoneo, la metaplasia del epitelio celómico y la diseminación vascular de tejido endometrial a través de las venas o linfáticos. Hay un riesgo aumentado de desarrollar carcinoma (habitualmente, carcinoma endometrioide) en los focos de endometriosis.

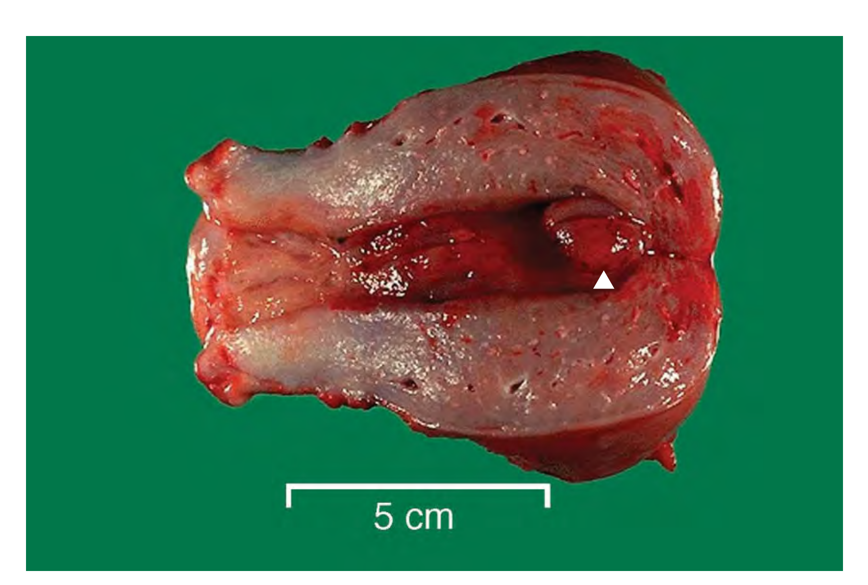


FIGURA 13-54 Pólipo endometrial, vista macroscópica

Este útero, procedente de una histerectomía simple, se ha abierto por la cara anterior, empezando por el cérvix y avanzando hacia la cavidad endometrial. Hay un pequeño pólipo endometrial (▲) que se encuentra adherido al fundus y se proyecta en la cavidad endometrial. Estos pólipos benignos pueden causar hemorragia uterina. Suelen medir entre 0,5 y 3 cm. Algunos pólipos pueden estar formados por endometrio funcional, pero la mayoría se asocian a hiperplasia endometrial. Raramente, en un pólipo como éste puede desarrollarse un carcinoma endometrial. Hay una incidencia aumentada de pólipos endometriales en mujeres tratadas con tamoxifeno por cáncer de mama positivo para los receptores de estrógenos.

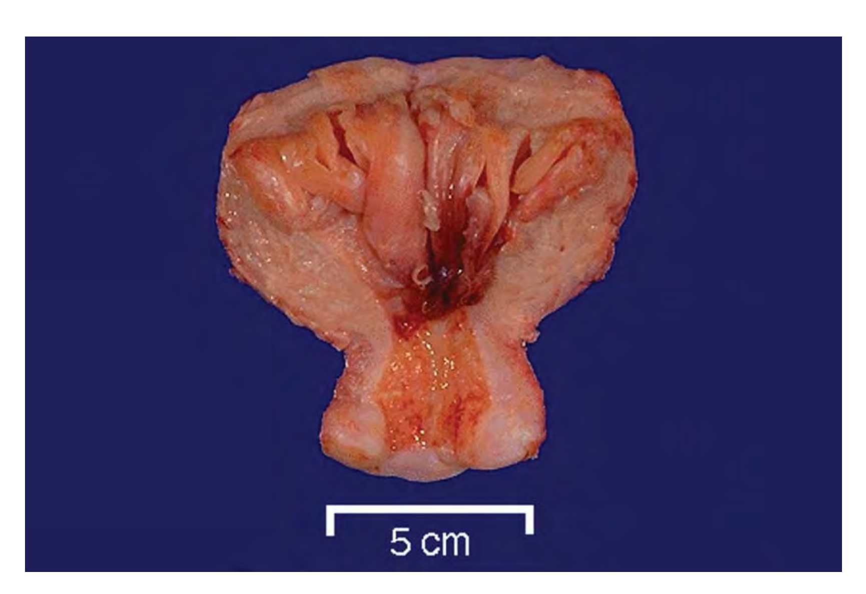


FIGURA 13-55 Hiperplasia endometrial, vista macroscópica

Este útero, de tamaño normal, se encuentra abierto y la cavidad endometrial está ocupada por lengüetas carnosas de endometrio hiperplásico. La hiperplasia endometrial, también conocida como *neoplasia endometrial intraepitelial*, en general se desarrolla en situaciones de exceso estrogénico prolongado, junto con disminución relativa o absoluta de la progesterona. La hiperplasia puede producir metrorragia (hemorragia uterina a intervalos irregulares), menorragia (hemorragia menstrual excesiva) o menometrorragia. Los factores predisponentes son la menopausia, la administración prolongada de agentes estrogénicos, las neoplasias ováricas productoras de estrógenos y el síndrome del ovario poliquístico.

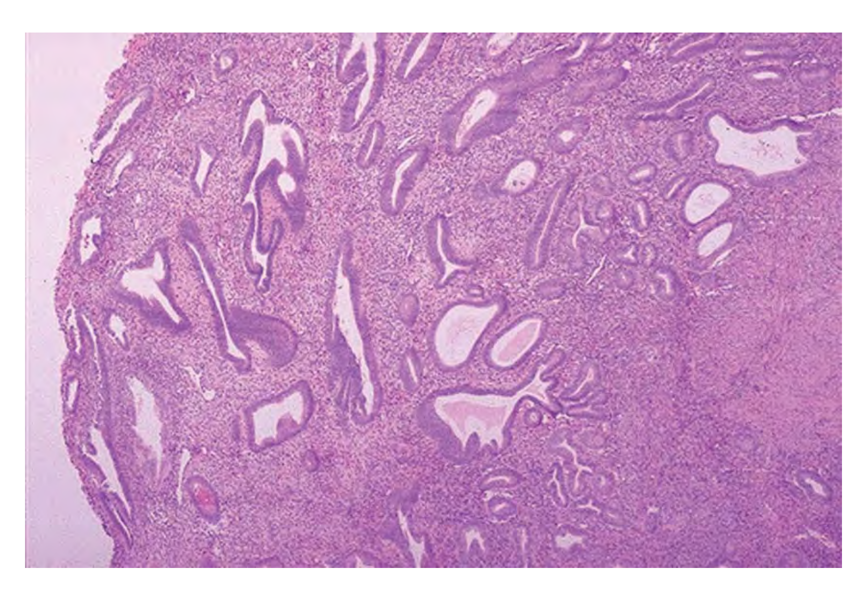


FIGURA 13-56 Hiperplasia endometrial, vista microscópica

En la hiperplasia endometrial hay una cantidad anormalmente aumentada de endometrio, que no cambia en las diferentes fases del ciclo, como debiera. Las glándulas son grandes e irregulares, con células cilíndricas algo atípicas. Algunas glándulas son quísticas. Éste es el patrón de la hiperplasia simple no atípica. Las hiperplasias endometriales simples pueden causar hemorragia, pero no se cree que sean premalignas. Sin embargo, la hiperplasia adenomatosa es premaligna. El exceso de estrógenos puede producir hiperplasia. La inactivación o deleción del gen supresor tumoral *PTEN* hace a las células endometriales más sensibles a los estrógenos, estimulando así este proceso proliferativo.

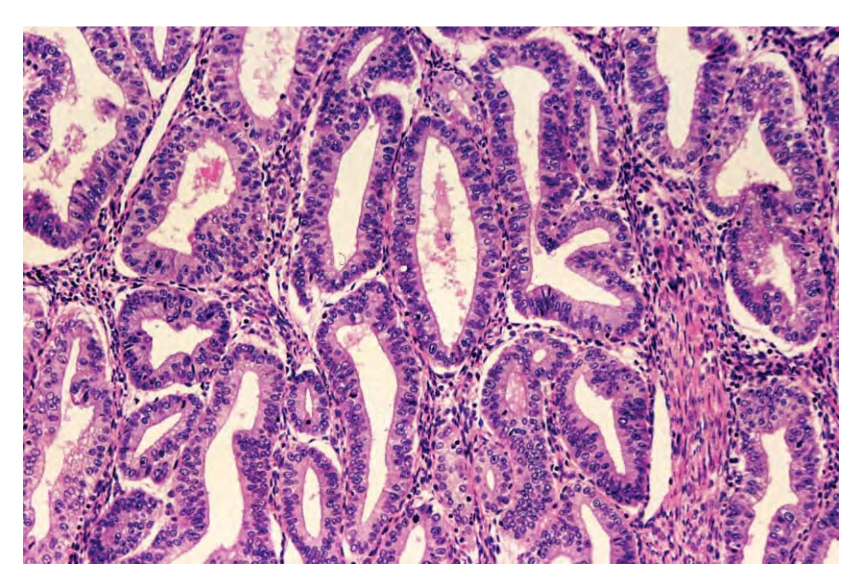


FIGURA 13-57 Hiperplasia endometrial adenomatosa (compleja), vista microscópica

Hay apilamiento de estas glándulas endometriales, que tienen formas irregulares y se hallan revestidas por células cilíndricas con núcleos amontonados e hipercromáticos, lo cual indica que la hiperplasia endometrial tiene rasgos atípicos. La presencia de estos cambios aumenta el riesgo de desarrollar un carcinoma de endometrio. Tanto la hiperplasia compleja como el carcinoma de endometrio a menudo presentan inactivación del gen supresor tumoral *PTEN*. Este proceso puede tratarse mediante histerectomía.

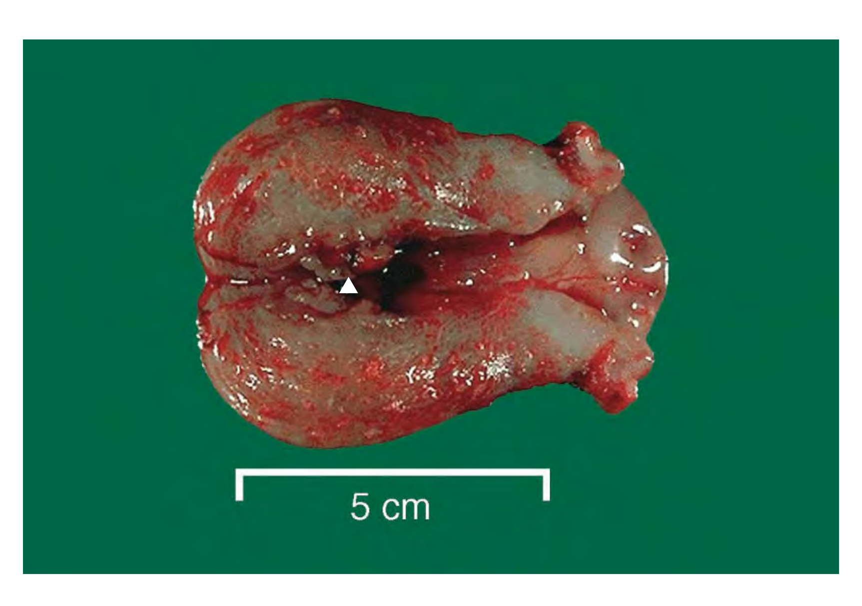


FIGURA 13-58 Carcinoma de endometrio, vista macroscópica

Este útero no está aumentado de tamaño, como ocurre en muchos carcinomas incipientes de endometrio cuando aparecen síntomas iniciales tales como hemorragia vaginal. Obsérvese la masa pequeña e irregular (▲) en el fundus superior, que resultó ser adenocarcinoma de endometrio en la biopsia. Estos carcinomas suelen afectar a mujeres posmenopáusicas, situándose el pico de incidencia entre los 55 y los 65 años. Son raros antes de la edad de 40 años. Así pues, cualquier hemorragia posmenopáusica debe hacer sospechar la posibilidad de un carcinoma de endometrio. Cualquier proceso que aumente la exposición a los estrógenos se asocia a un aumento del riesgo de carcinoma de endometrio. Aunque el riesgo global de cáncer aumenta con la obesidad, la asociación más estrecha es con el carcinoma de endometrio.

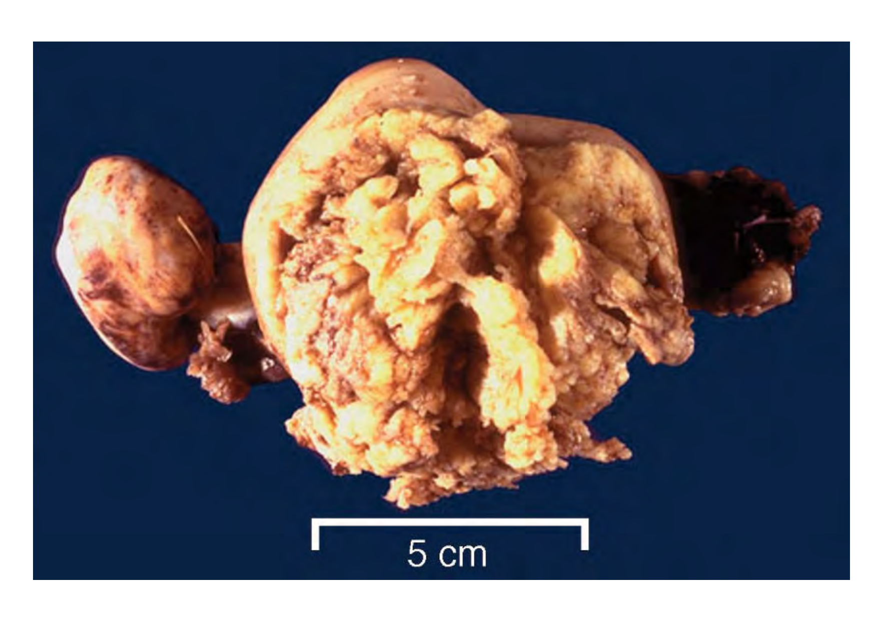


FIGURA 13-59 Carcinoma de endometrio, vista macroscópica

Esta pieza de histerectomía abdominal total con el útero abierto por la cara anterior pone de manifiesto un adenocarcinoma avanzado del endometrio, con aumento de tamaño de todo el útero. Este útero agrandado era sin duda palpable en la exploración física. Se ven masas irregulares de tumor blanco que ocupan y expanden la cavidad endometrial y penetran la pared uterina. El cérvix está en la parte inferior de la imagen. Esta neoplasia a menudo se presenta con sangrado anormal. Los carcinomas endometriales con frecuencia se desarrollan en el contexto de una hiperplasia endometrial compleja previa, bajo el estímulo de un exceso relativo de estrógenos. Un subgrupo menos común de carcinomas de endometrio se origina en el epitelio de superficie, tiene mutaciones de *p53* y se parece al carcinoma seroso peritoneal.

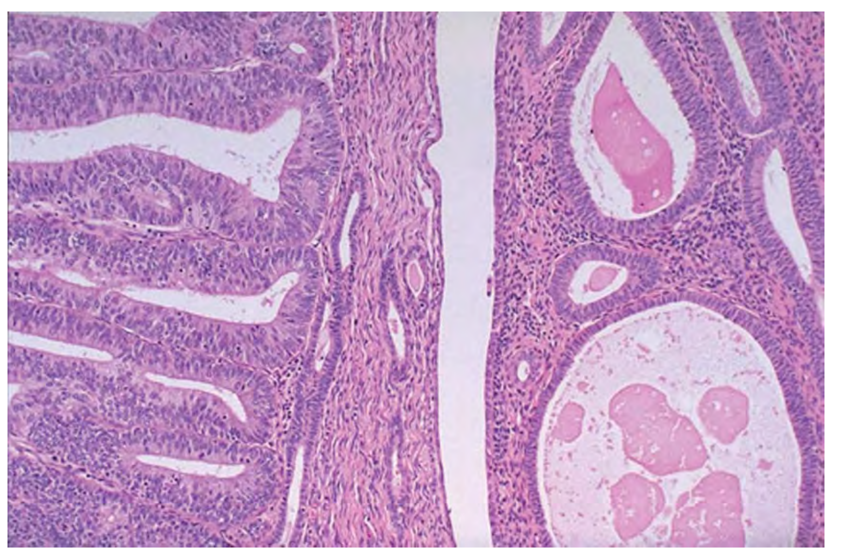
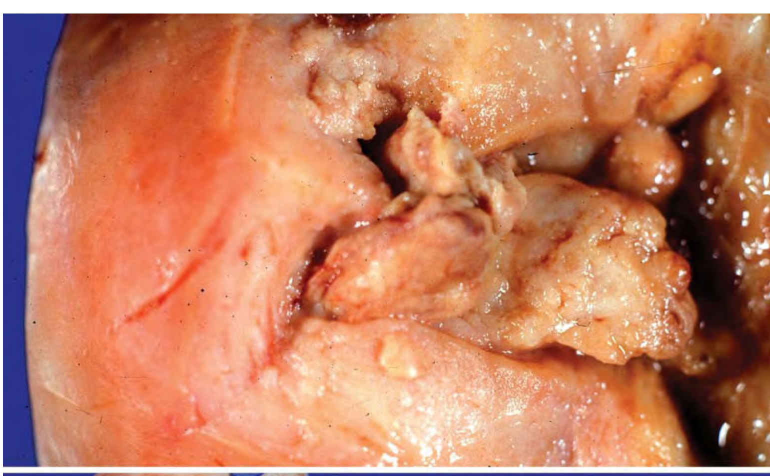


FIGURA 13-60 Carcinoma de endometrio, vista microscópica

El adenocarcinoma que se ve a la izquierda está moderadamente diferenciado, ya que aún puede discernirse una arquitectura glandular. Obsérvese la atipia arquitectural de las glándulas, el apilamiento celular, la hipercromasia y el pleomorfismo del adenocarcinoma, y compárense con el endometrio subyacente (zona derecha de la imagen), que presenta hiperplasia quística. Más del 85% de los carcinomas de endometrio tienen este patrón de adenocarcinoma. El diagnóstico se hace con más frecuencia mediante biopsia endometrial, ya que es raro que haya células exfoliadas diagnósticas en la citología vaginal. La mayoría de estos cánceres se detectan cuando aún se encuentran confinados al útero (estadio I), por lo que la tasa de supervivencia a los 5 años es aproximadamente del 90%.



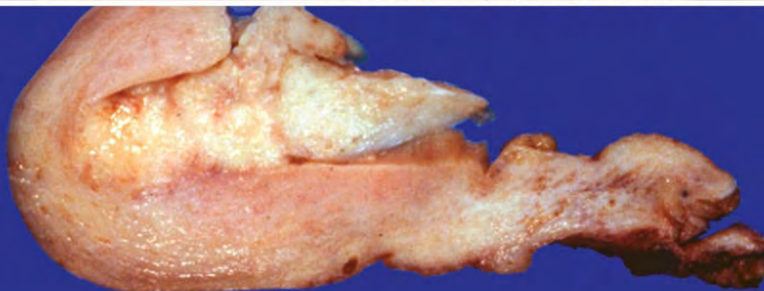


FIGURA 13-61 Carcinosarcoma (tumor mülleriano mixto maligno), vista macroscópica

Esta neoplasia irregular e infiltrante afecta tanto al endometrio como al miometrio. Los carcinosarcomas forman masas voluminosas polipoideas que tienen una superficie de corte carnosa. Pueden ser tan grandes que sobresalgan a través del orificio cervical. La presentación clínica habitual es similar a la del carcinoma de endometrio, con hemorragia posmenopáusica. Algunos pacientes tienen una historia de radioterapia pélvica.

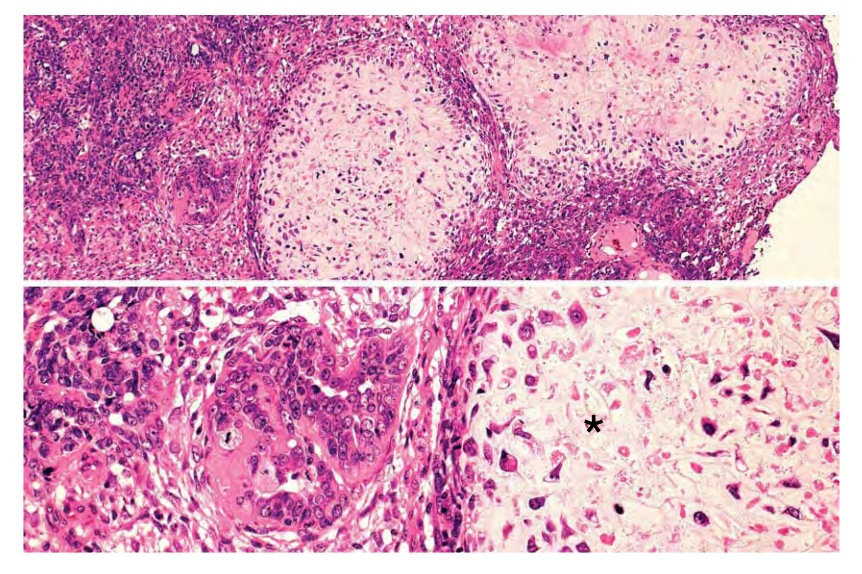


FIGURA 13-62 Carcinosarcoma (tumor mülleriano mixto maligno), vista microscópica

Hay elementos carcinomatosos junto con elementos sarcomatosos «heterólogos» (en este caso recuerdan al condrosarcoma [*]). Los componentes mesodérmicos malignos pueden tener diferenciación muscular, ósea, adiposa y cartilaginosa. La mayoría de estas neoplasias actúan de forma agresiva. Las metástasis suelen tener el aspecto microscópico de un adenocarcinoma.

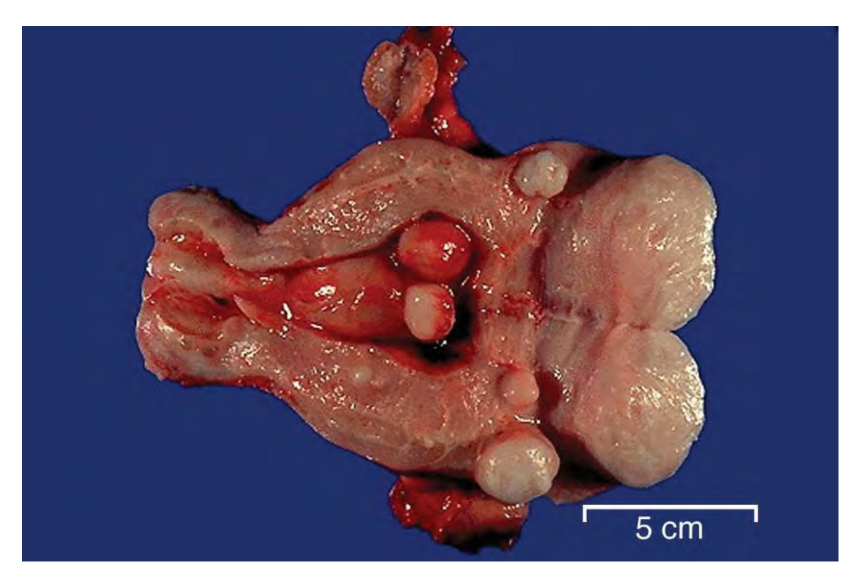
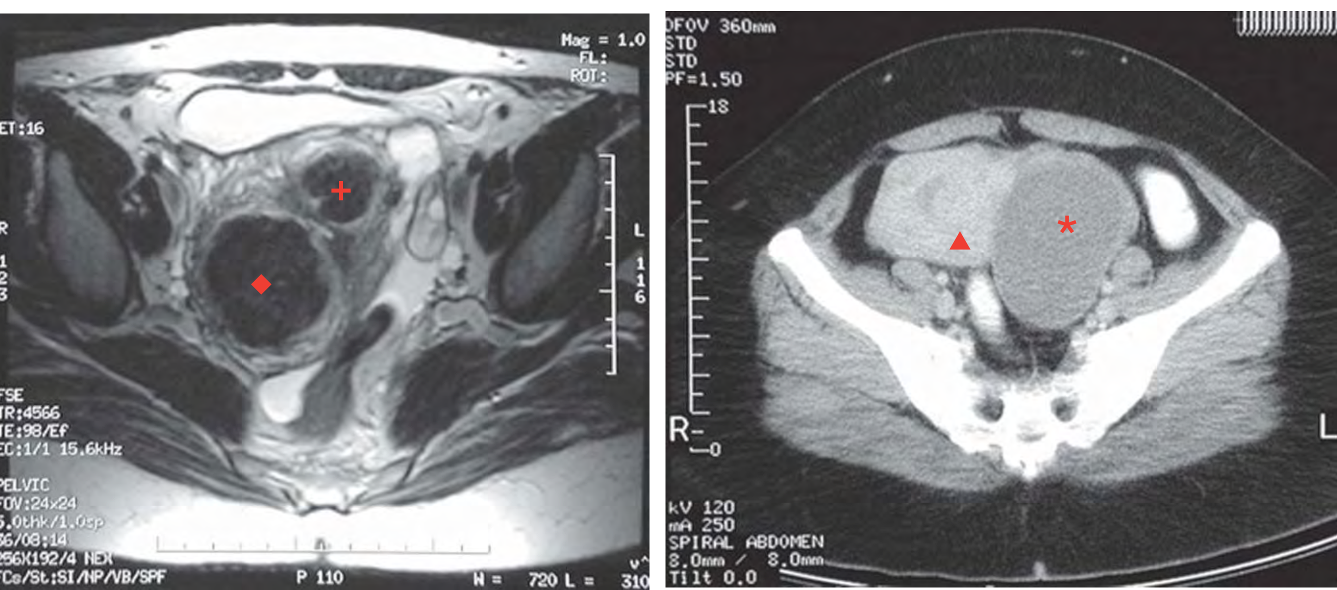


FIGURA 13-63 Leiomiomas, vista macroscópica

Los tumores benignos del músculo liso del útero son muy frecuentes y a menudo múltiples (quizás hasta el 75% de las mujeres tienen uno). Estas neoplasias son bien circunscritas, firmes y blancas al corte. Son raras en el aparato genital fuera del miometrio. Aquí se muestran leiomiomas submucosos, intramurales y subserosos. Estos tumores benignos del miometrio pueden causar hemorragias irregulares o infertilidad si tienen una localización submucosa. Los leiomiomas de mayor tamaño también pueden producir hemorragia, molestias pélvicas y abortos espontáneos. Sin embargo, la mayoría son asintomáticos.



FIGURAS 13-64 y 13-65 Leiomiomas, resonancia magnética y tomografía computarizada

En la ilustración izquierda, la resonancia pélvica axial en T1 pone de manifiesto un útero nodular de gran tamaño que contiene un leiomioma grande (◆) y otro pequeño (+). En la ilustración derecha, la TC pone de manifiesto el útero aumentado de tamaño de otra paciente con un leiomioma submucoso (▲). La estructura llena de líquido (*) que desplaza al útero hacia la izquierda es un endometrioma del ovario izquierdo.

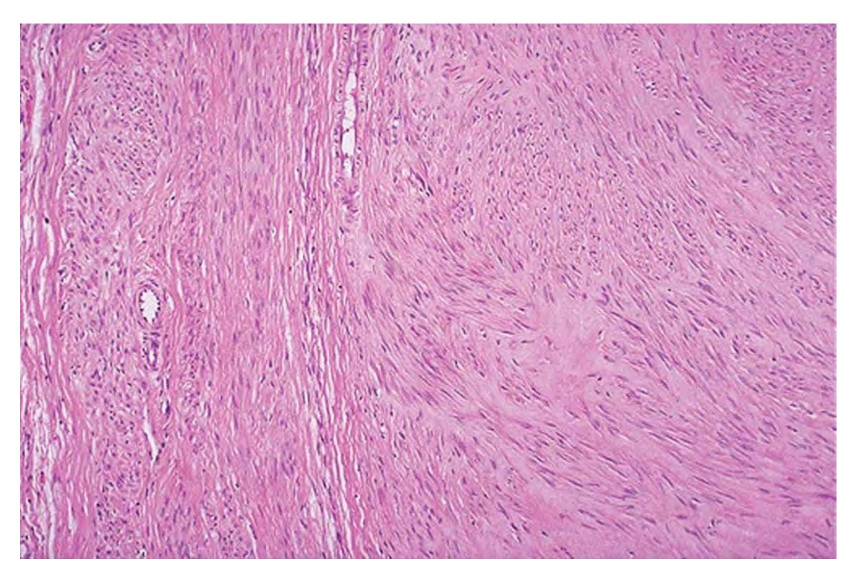


FIGURA 13-66 Leiomioma, vista microscópica

Este leiomioma se compone de haces entrecruzados de células fusiformes uniformes que recuerdan al músculo liso. No se ven mitosis (que son raras en los leiomiomas). A la izquierda se ve miometrio normal, y la neoplasia está tan bien diferenciada que el leiomioma apenas es diferente del miometrio normal. Los leiomiomas pueden crecer durante los años de fecundidad, y luego experimentan regresión tras la menopausia. Los leiomiomas de mayor tamaño pueden tener una zona central de reblandecimiento y hemorragia (degeneración roja). Aunque en estos tumores pueden identificarse varias anomalías citogenéticas, la transformación maligna es muy rara, lo que es muy afortunado dada la alta prevalencia de estas lesiones.

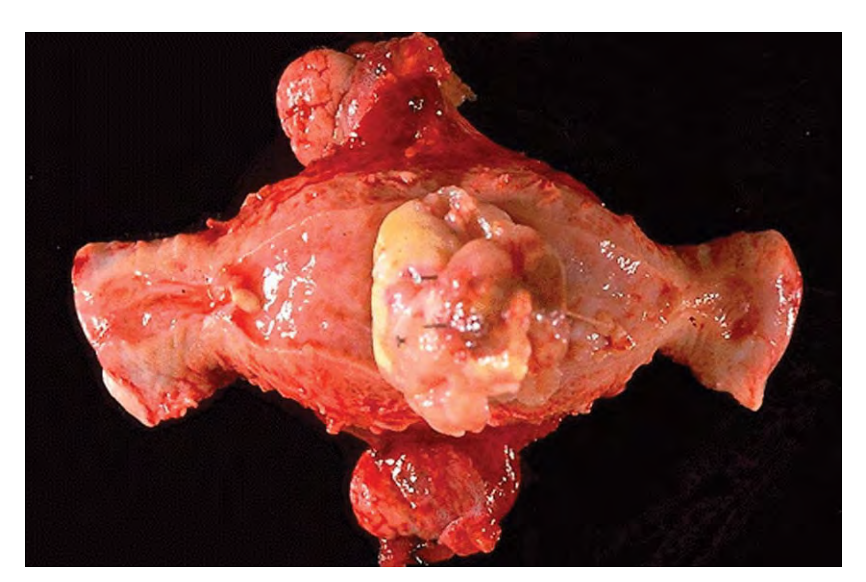


FIGURA 13-67 Leiomiosarcoma, vista macroscópica

Esta pieza de histerectomía abdominal total se ha seccionado para exponer una masa voluminosa, polipoide y exofítica que sobresale del miometrio y se proyecta en la cavidad endometrial. (El otro patrón de crecimiento es el endofítico, con invasión extensa del miometrio.) Este útero se ha abierto lateralmente, de modo que las mitades del cérvix aparecen en los extremos derecho e izquierdo. Las trompas de Falopio y los ovarios se proyectan en las zonas superior e inferior. La naturaleza irregular de esta masa sugiere que no se trata de un leiomioma ordinario. Los leiomiosarcomas son mucho menos frecuentes que los leiomiomas, y no suelen desarrollarse a partir de los leiomiomas. Su comportamiento biológico es bastante impredecible, pero los tumores más grandes y menos diferenciados tienden a recidivar o metastatizar.

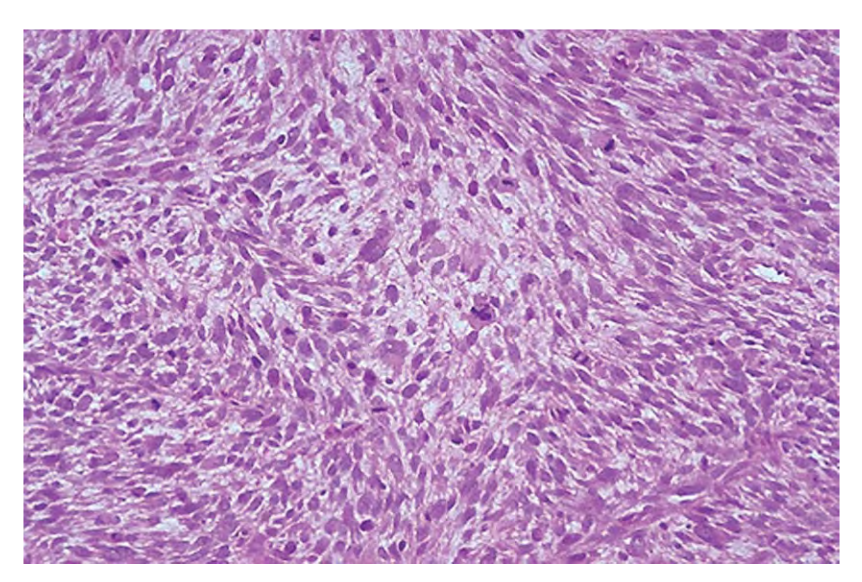


FIGURA 13-68 Leiomiosarcoma, vista microscópica

El leiomiosarcoma es mucho más celular que el leiomioma y sus células, como en este caso, tienen núcleos pleomorfos e hipercromáticos. En el centro se ve una mitosis irregular. El grado de atipia celular, el número de mitosis (5 por 10 campos de gran aumento) y la presencia de necrosis zonal ayudan a hacer el diagnóstico. Estas neoplasias surgen con más frecuencia entre la quinta y la séptima décadas. Tienen tendencia a recidivar y metastatizar.

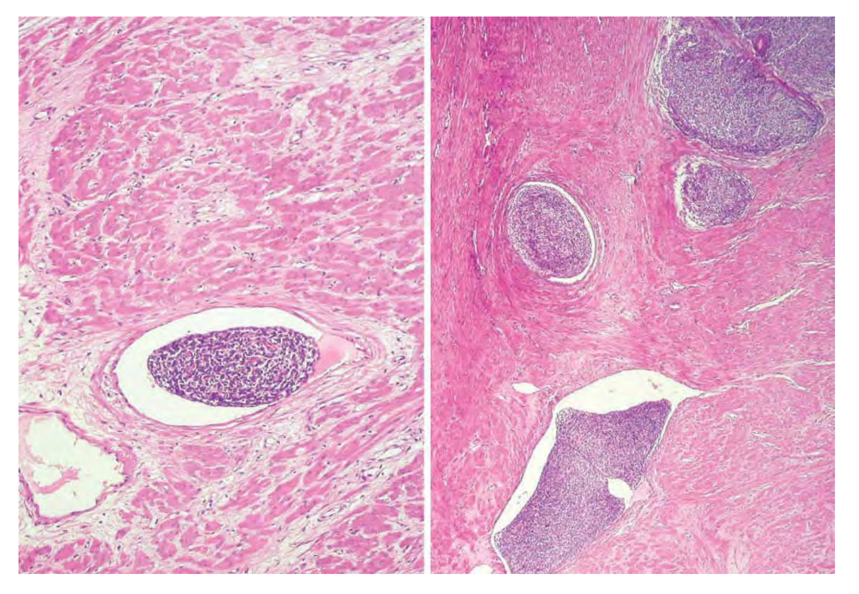


FIGURA 13-69 Miosis estromal del endometrio y sarcoma estromal del endometrio, vista microscópica

En la ilustración izquierda hay un espacio linfático dilatado que contiene células estromales, proceso que se denomina *miosis estromal del endometrio*. A la derecha hay una proliferación estromal más extensa en los espacios linfáticos, con invasión del miometrio circundante, característica del sarcoma estromal del endometrio, que suele ser un tumor maligno de bajo grado.

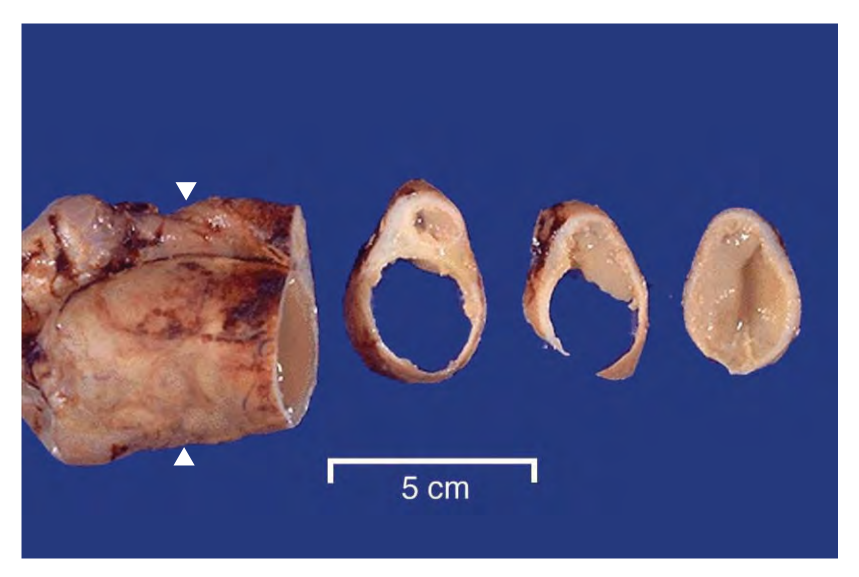


FIGURA 13-70 Absceso tuboovárico, vista macroscópica

Este proceso se asoció a una infección por *Neisseria gonorrhoeae*, aunque otros organismos, como *Chlamydia trachomatis*, también pueden causar esta enfermedad. La gonorrea produce varias complicaciones en el aparato genital femenino, como son la inflamación aguda con formación de absceso, la inflamación crónica con cicatrización tubárica (y mayor probabilidad de embarazo ectópico) y la enfermedad inflamatoria pélvica. En este caso no hay un límite claro entre la trompa (▼) y el ovario (▲), y el corte del ovario dilatado permite ver que está ocupado por material purulento.

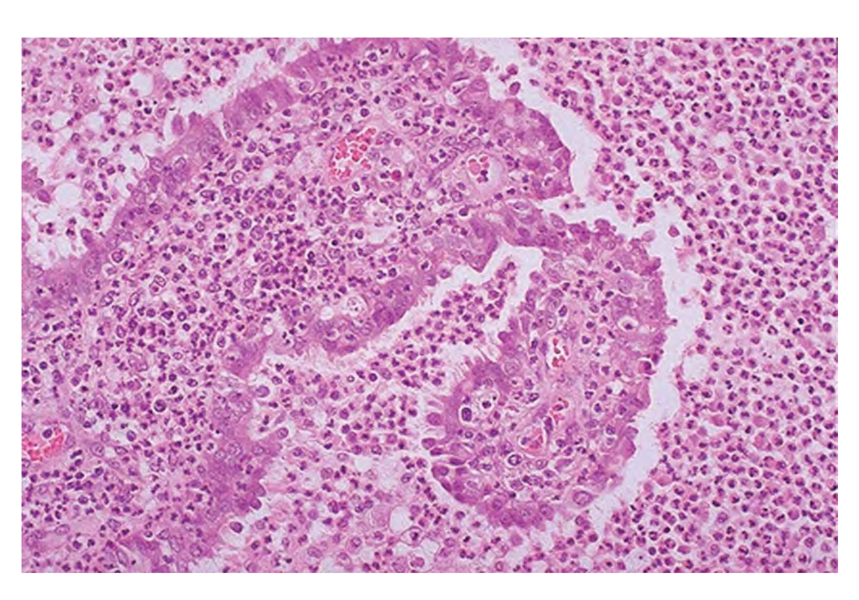


FIGURA 13-71 Salpingitis aguda, vista microscópica

Aquí se ve un resto de epitelio tubárico rodeado e infiltrado por numerosos neutrófilos. Se cultivó *Neisseria gonorrhoeae*. El siguiente organismo en frecuencia que se asocia a estos hallazgos es *Chlamydia trachomatis*. Sin embargo, puede haber múltiples especies de bacterias piógenas en la salpingitis aguda que evoluciona a enfermedad inflamatoria pélvica, como bacterias entéricas, estafilococos, estreptococos y clostridia. Las manifestaciones clínicas son dolor pélvico y fiebre. El proceso puede producir infertilidad. Un hallazgo de laboratorio es la leucocitosis con desviación a la izquierda.



FIGURA 13-72 Quiste paratubárico, vista macroscópica

Se trata de un hallazgo incidental frecuente: un quiste paratubárico benigno (▲), que es un resto embriológico del conducto de Müller. A veces estos quistes simples se encuentran adyacentes al ovario y se denominan *quistes paraováricos*. Están llenos de líquido seroso claro y están revestidos por epitelio cuboideo aplanado. En cuanto al tamaño, van desde los apenas visibles hasta los que miden unos 2 cm. Éste, en el extremo fímbrico de la trompa, se puede designar también como *hidátide de Morgagni*.

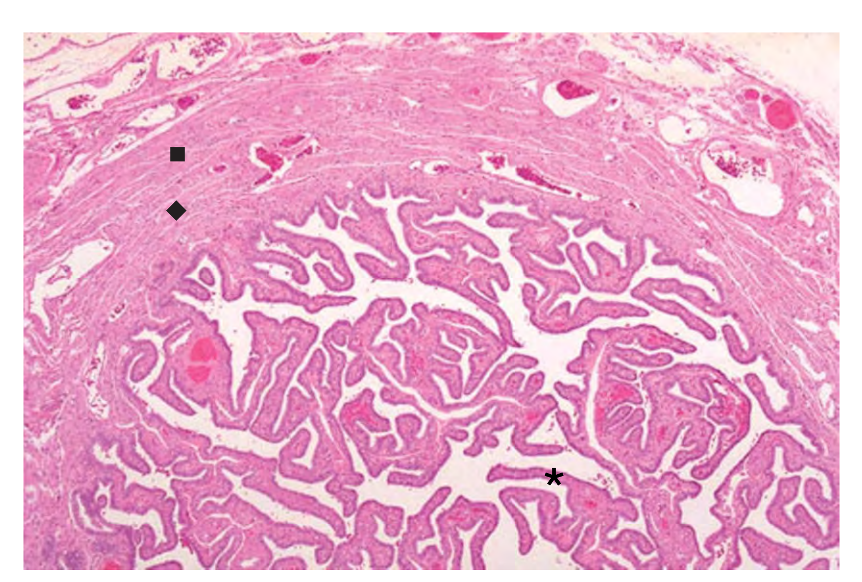


FIGURA 13-73 Trompa de Falopio normal, vista microscópica

La trompa de Falopio normal de la mujer adulta tiene una parte más externa, formada por músculo liso que se dispone en una capa circular interna mal definida (◆) y una capa longitudinal externa (■). La porción más interna de la pared de la trompa ofrece un patrón complejo y ramificado, con papilas (*) formadas por tejido fibroconectivo revestido de epitelio cilíndrico. Algunas células epiteliales tienen cilios. Unos cilios baten hacia arriba para ayudar a los espermatozoides a ascender, en tanto que otros baten hacia abajo para llevar los óvulos hacia el útero. Algunas células epiteliales tienen una función secretora y se denominan células «en tachuela» *(peg cells)*. Los productos de secreción de las células en tachuela ejercen una función en la «capacitación» de los espermatozoides, que los hace madurar y los vuelve capaces de fertilizar cualquier huevo que encuentren en la trompa. Pocos espermatozoides llegan tan lejos, ya que, al ser de sexo masculino, no preguntan cómo llegar.

FIGURA 13-74 Ovario fetal normal, vista microscópica

En este ovario de una gestación a término se ven, a gran aumento, numerosos folículos primordiales (◆) con poca estroma entre los mismos (■). El número de folículos comienza a disminuir incluso antes del nacimiento. Comenzando al final de la gestación y continuando durante toda la infancia, van desapareciendo óvulos, de modo que para cuando se alcanza la madurez reproductora en la menarquia quedan menos de doscientos óvulos en el ovario, que son liberados en cada ciclo menstrual durante aproximadamente los siguientes 30 años de fecundidad.

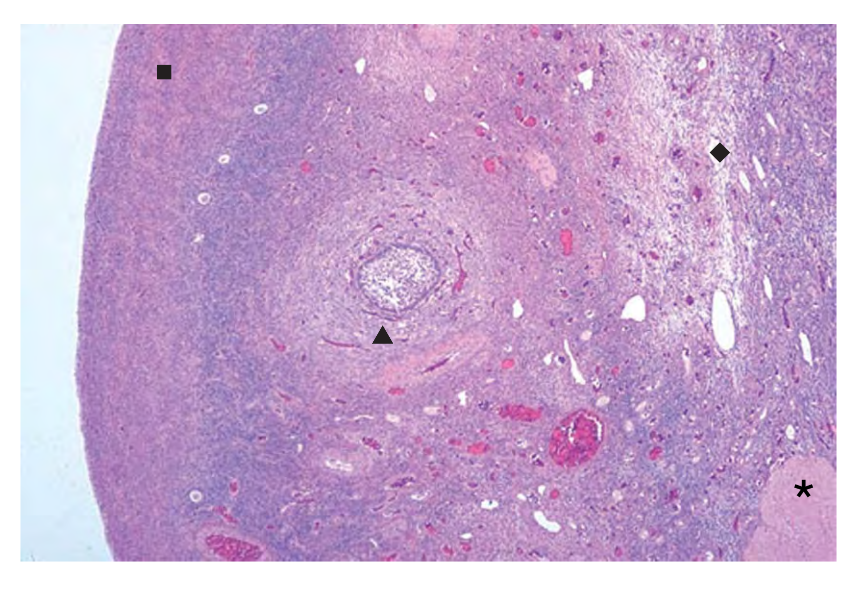


FIGURA 13-75 Ovario adulto normal, vista microscópica

El ovario adulto consta del córtex (■) y la médula (◆) y se halla rodeado por un mesotelio al que también se denomina *epitelio germinal*. El córtex consiste principalmente en estroma, o intersticio, que se compone de pequeñas células fusiformes que pueden transformarse bajo la influencia hormonal para proporcionar soporte a los óvulos en desarrollo. El córtex adulto normal contiene tan sólo óvulos dispersos y es principalmente estroma. El folículo primordial (▲) está formado por el oocito rodeado de una capa aplanada de células estromales. Aquí se ve, a bajo aumento, el córtex del ovario con abundante estroma densa y algunos folículos. Cerca del centro se observa un folículo primario en desarrollo, con prominentes células de la granulosa. En la esquina inferior derecha hay un *corpus albicans,* con aspecto de nube rosada (*).

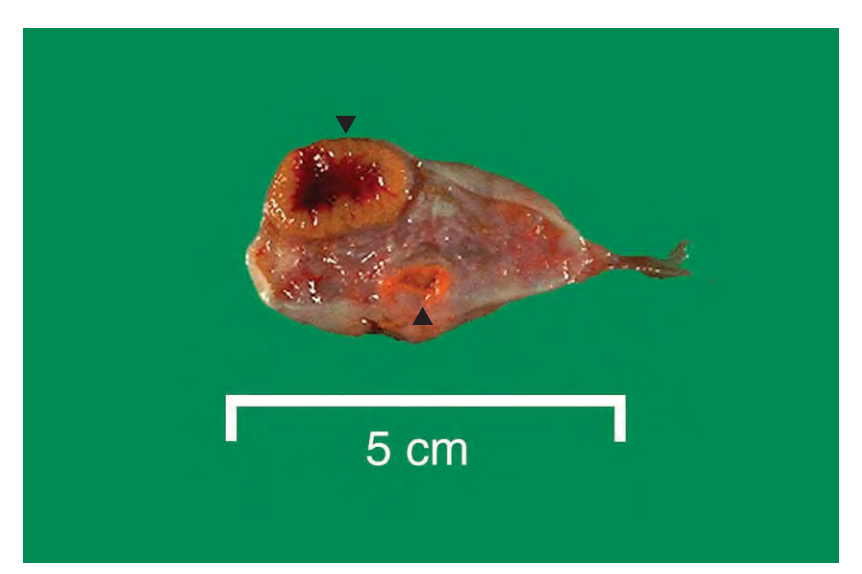


FIGURA 13-76 Cuerpo lúteo, vista macroscópica

Éste es un ovario adulto con dos cuerpos lúteos amarillos y prominentes. El mayor (▼), que está situado en la parte superior y sobresale de la superficie, es un cuerpo lúteo hemorrágico de la menstruación, en tanto que el menor (▲) está situado en la parte inferior y se halla en involución tras el período menstrual previo. Si se produce la implantación de un óvulo fertilizado, persistirá el cuerpo lúteo debido a la acción de la hCG, elaborada por la placenta en desarrollo. De los 400.000 folículos ováricos presentes en el nacimiento, sólo alrededor de 400 madurarán hasta el punto de llegar a la ovulación durante los años de fecundidad.

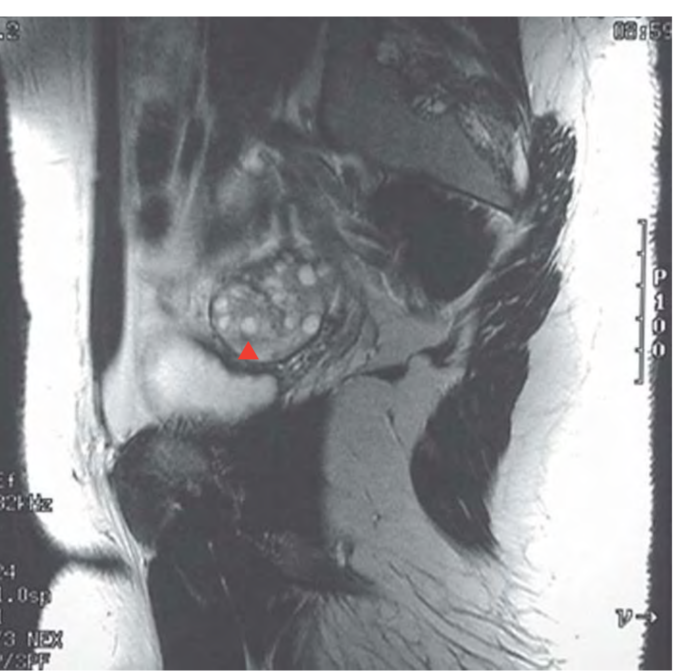


FIGURA 13-77 Ovario poliquístico, resonancia magnética

Este plano sagital de una RM de la pelvis en T1 pone de manifiesto múltiples quistes periféricos de pequeño tamaño que se encuentran llenos de líquido (▲) en un ovario agrandado, lo que es compatible con poliquistosis ovárica. Los quistes miden entre 0,5 y 1 cm. Las manifestaciones clínicas son ciclos anovulatorios con oligo o amenorrea, acné e hirsutismo. La poliquistosis ovárica puede relacionarse con la resistencia a la insulina y la mitad de los pacientes son obesos, a menudo con diabetes mellitus de tipo 2. El aumento de frecuencia de los pulsos de LH produce un aumento en la secreción de LH y una disminución de FSH (proporción LH/FSH alterada), con lo que se estimula la producción de andrógenos en los folículos y se eleva la testosterona en el suero. La disminución de FSH no es suficiente para convertir la testosterona en estradiol de forma adecuada y no da soporte a la maduración folicular. Sin embargo, puesto que la FSH no está suprimida por completo, se produce nuevo crecimiento folicular, pero no hasta el punto de la maduración completa con ovulación. Pueden producirse múltiples quistes. Hay riesgo aumentado de hiperlipidemia y cardiopatía, cáncer de endometrio y aborto.

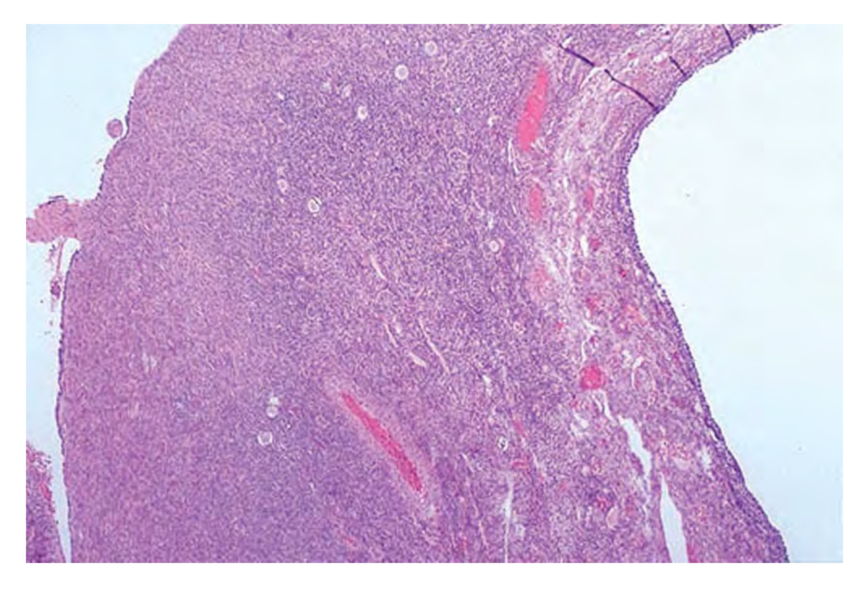


FIGURA 13-78 Poliquistosis ovárica, vista microscópica

La poliquistosis ovárica se caracteriza por aumento de tamaño del ovario, con engrosamiento del córtex (a la izquierda) y múltiples quistes foliculares (hay uno a la derecha).

Una variación de este síndrome se conoce como *tecosis estromal*, o *hiperplasia estromal cortical*, y no hay quistes, sino sólo un córtex de hasta 7 cm de grosor, con numerosas células estromales luteinizadas.

La respuesta fisiológica a la elevación de las gonadotropinas en el embarazo puede producir hiperplasia de la teca.

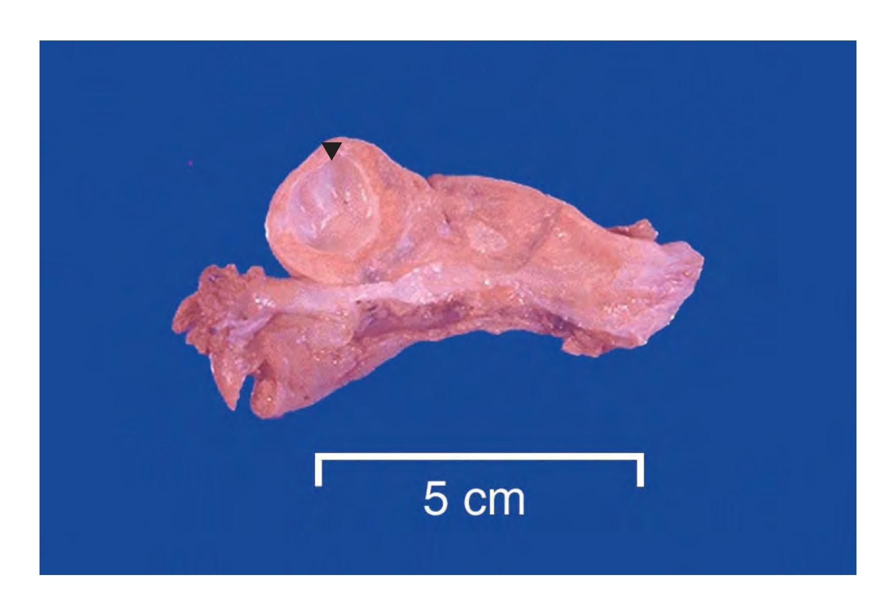


FIGURA 13-79 Quiste folicular, vista macroscópica

Aquí se muestra un quiste folicular benigno (▼), que es de mayor tamaño que un folículo quístico normal en desarrollo. Estos quistes pueden ser múltiples y contienen líquido claro. A veces los quistes llegan a medir varios centímetros y, si se rompen, pueden causar dolor abdominal.

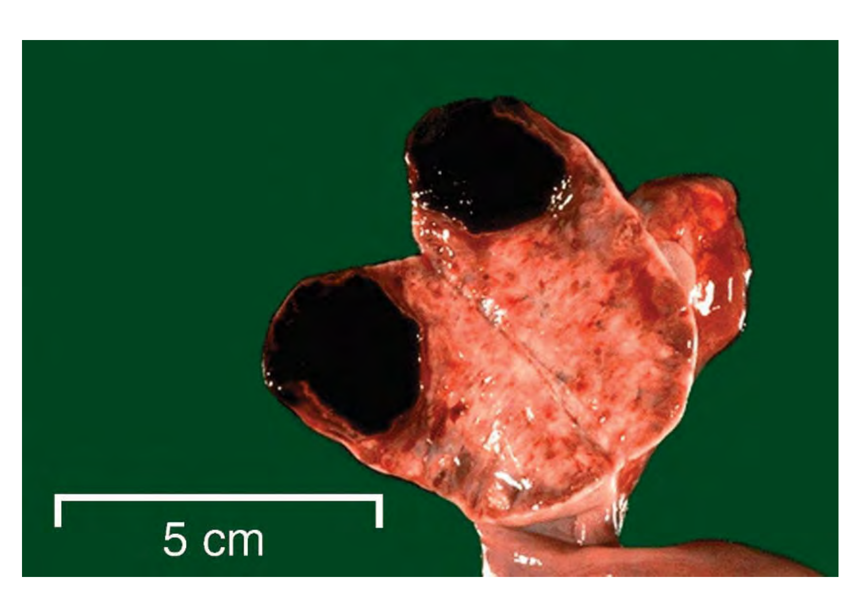


FIGURA 13-80 Cuerpo lúteo hemorrágico, vista macroscópica

Se ha seccionado un ovario adulto normal para exponer un cuerpo lúteo hemorrágico. Obsérvese la región hemorrágica rojo-negra, rodeada por un delgado ribete de cuerpo lúteo amarillo. Este aspecto puede estar presente tras la ovulación. La hemorragia puede producir dolor en el abdomen inferior o la pelvis. Los quistes lúteos persistentes de mayor tamaño pueden parecerse con los quistes de chocolate de la endometriosis.

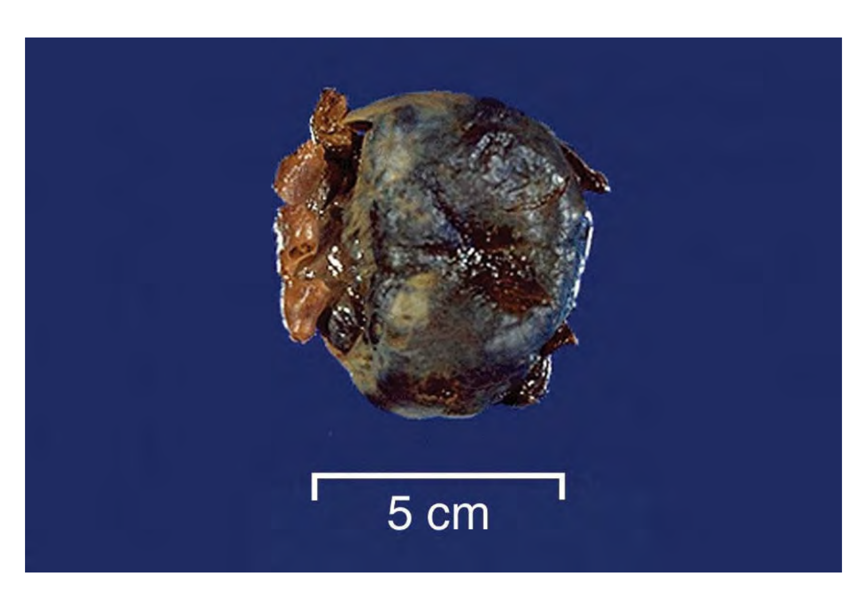


FIGURA 13-81 Torsión ovárica, vista macroscópica

El ovario es oscuro y está aumentado de tamaño por la hemorragia tras la torsión de su ligamento. La torsión del ovario es rara, pero puede ocurrir en las mujeres adultas en asociación a quistes o neoplasias ováricas benignas y de, forma espontánea, en lactantes y niños. La presentación clínica puede ser como la de la apendicitis aguda, pero a veces puede palparse una masa anexial en la exploración física. La interrupción del aporte sanguíneo produce infarto hemorrágico y pérdida de la función ovárica.

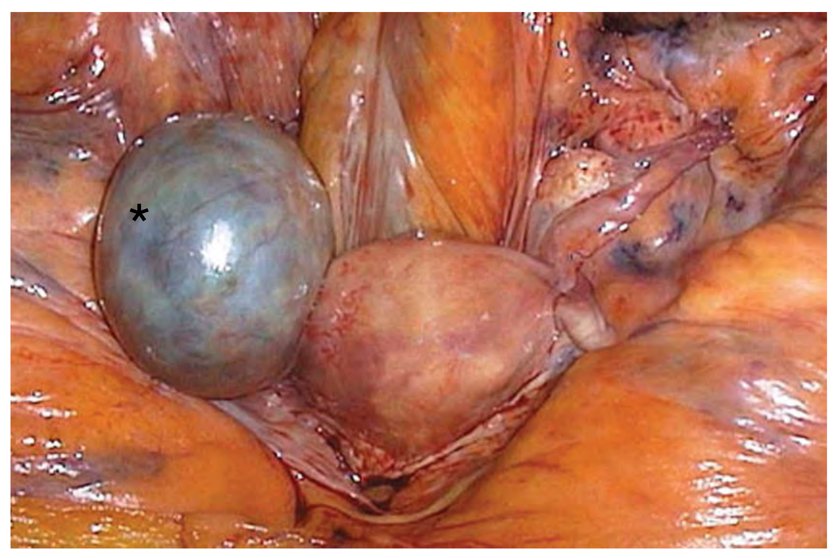
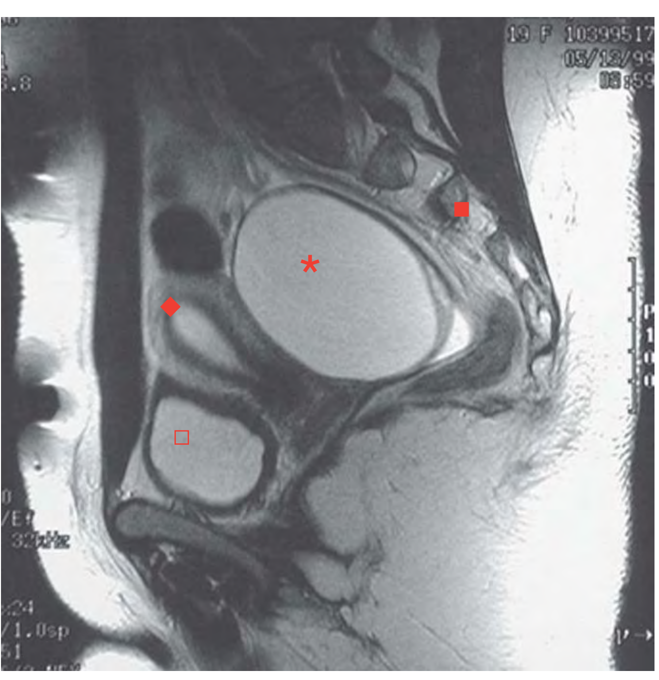


FIGURA 13-82 Cistadenoma seroso, vista macroscópica

En esta pelvis se observa, en la línea media en una posición adyacente al útero, un tumor de superficie lisa (*) que surge del epitelio mülleriano superficial del ovario derecho: un cistadenoma seroso. Estos tumores pueden alcanzar un gran tamaño porque crecen lentamente y no comprimen las estructuras vecinas hasta que son muy grandes. Pueden causar algunas molestias locales. Suelen ser quistes uniloculares llenos de líquido seroso. Los tumores serosos benignos afectan más a menudo a mujeres entre los 20 y los 50 años de edad. Este ovario izquierdo es atrófico, lo que es compatible con un estado posmenopáusico normal. El útero también es de tamaño normal.





FIGURAS 13-83 y 13-84 Cistadenoma seroso, resonancia magnética y tomografía computarizada

A la izquierda, la RM sagital de la pelvis en T1 pone de manifiesto una gran masa llena de líquido (*). También se ven el útero (◆), la vejiga (□) y el sacro (■). Una gran masa quística unilocular llena de líquido (*) ocupa la mayor parte de la pelvis en la TC de la ilustración superior derecha. En la ilustración inferior puede verse cómo el margen inferior de la masa se adhiere (▶) al ovario derecho en la proximidad de la vejiga urinaria, cuya pared está algo engrosada y es irregular.

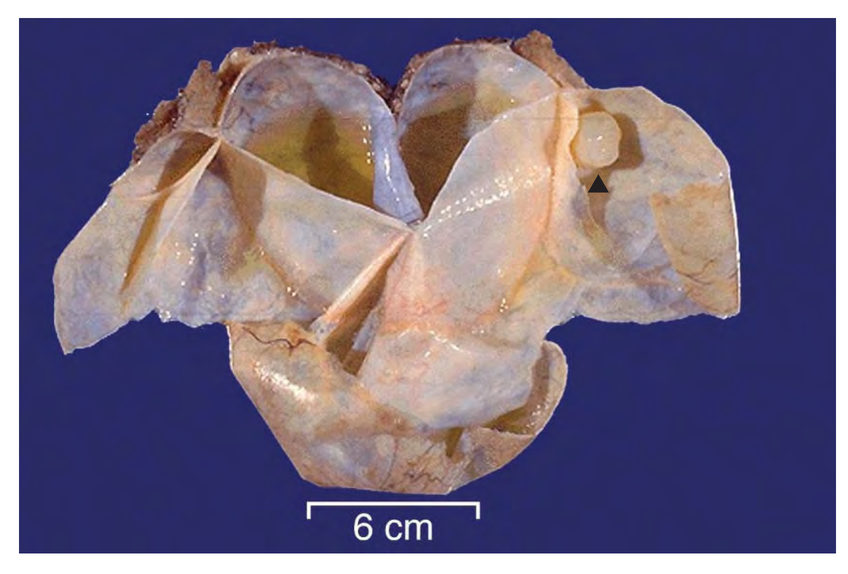
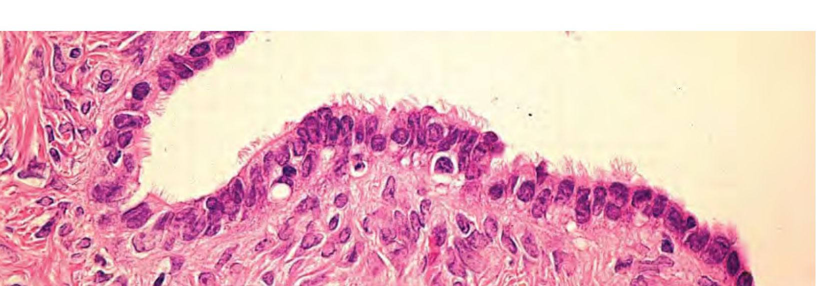


FIGURA 13-85 Tumor ovárico multiloculado, vista macroscópica

Este ovario se ha cortado para exponer múltiples cavidades llenas de líquido. Las cavidades tienen superficies lisas y alguna excrecencia nodular (▲). La lesión resultó ser un cistadenoma mucinoso benigno. El 85% de todos los tumores mucinosos son benignos. Los tumores serosos y mucinosos del ovario se derivan del epitelio mülleriano. Aunque sean algo menos frecuentes que los tumores serosos, los tumores mucinosos del ovario tienen más probabilidad de ser multiloculados y de alcanzar tamaños mayores. En conjunto, los tumores serosos y mucinosos constituyen más de la mitad de todas las neoplasias ováricas (el 30% son serosos y el 25% son mucinosos).



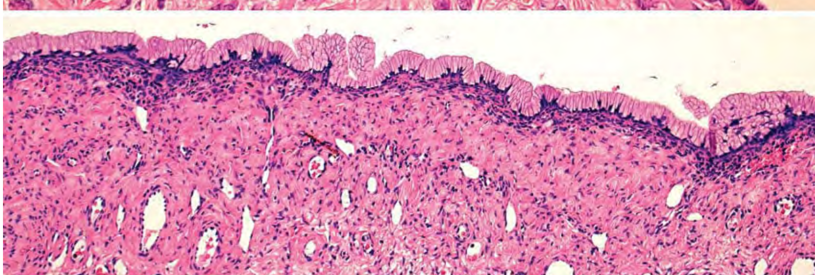


FIGURA 13-86 Cistadenoma seroso y mucinoso, vista microscópica

En la ilustración superior hay un fino revestimiento epitelial de células ciliadas cuboideas, con mínimo plegamiento y complejidad, sobre una pared fibromuscular que no se halla invadida por estas células epiteliales. Estas neoplasias serosas del ovario son benignas y tienden a formar un quiste uniloculado. En la ilustración inferior, el epitelio que reviste la cavidad quística neoplásica es mucinoso, parecido a la mucosa endocervical, por lo que la neoplasia se denomina *cistadenoma mucinoso*, que suele tener un aspecto macroscópico multiloculado.

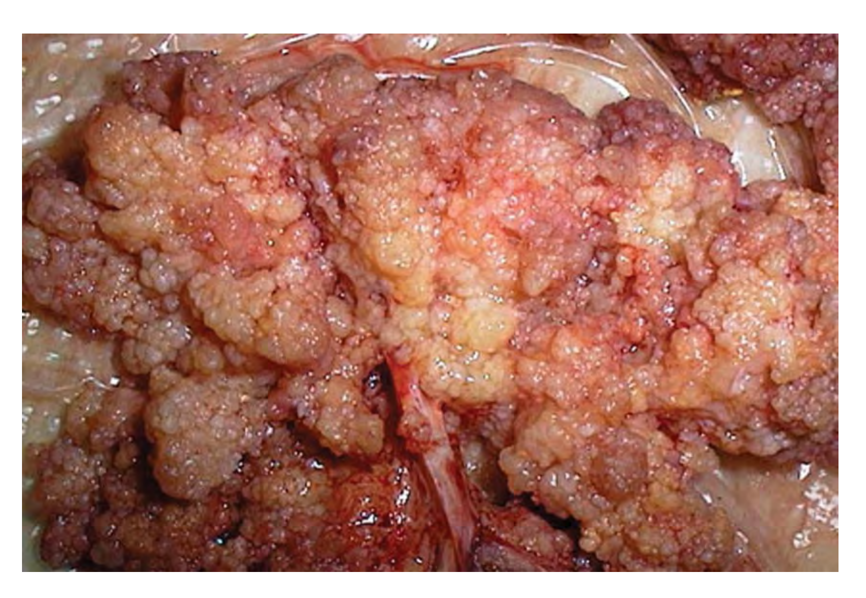


FIGURA 13-87 Tumor limítrofe *(borderline)*, vista macroscópica

Esta masa ovárica tiene una superficie lisa, pero al abrirla pone de manifiesto un aspecto papilar. Los tumores limítrofes tienen un gran número de excrecencias papilares, áreas más grandes de tumor sólido y mayor irregularidad o nodularidad. Desde el punto de vista microscópico, tienen un revestimiento epitelial de múltiples capas con células que tienen cierta atipia nuclear. Sin embargo, no hay invasión. Estos tumores limítrofes no son claramente malignos y se puede hacer un tratamiento conservador limitado a la extirpación del ovario. Algunos tumores limítrofes pueden acompañarse de implantes en la superficie peritoneal, pero estos implantes aún no son invasivos, aunque pueden crecer lentamente.

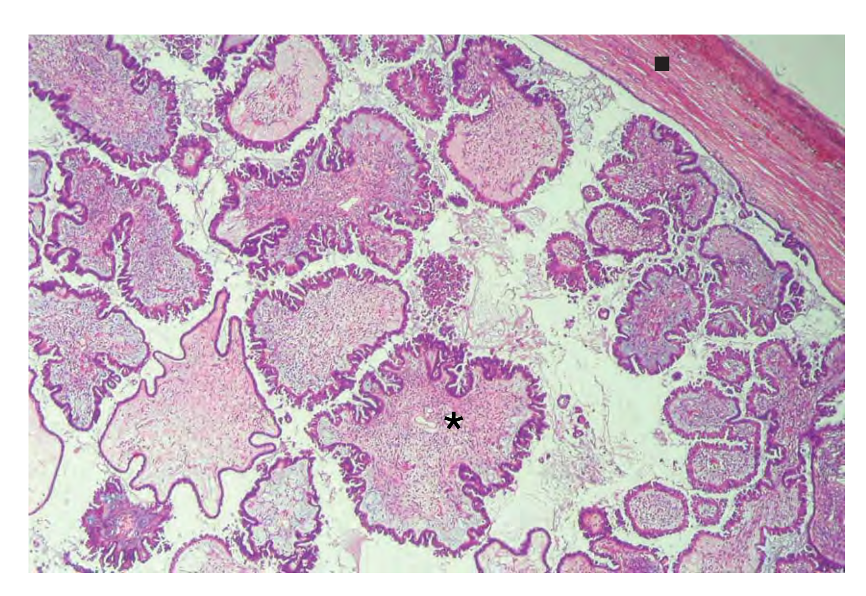
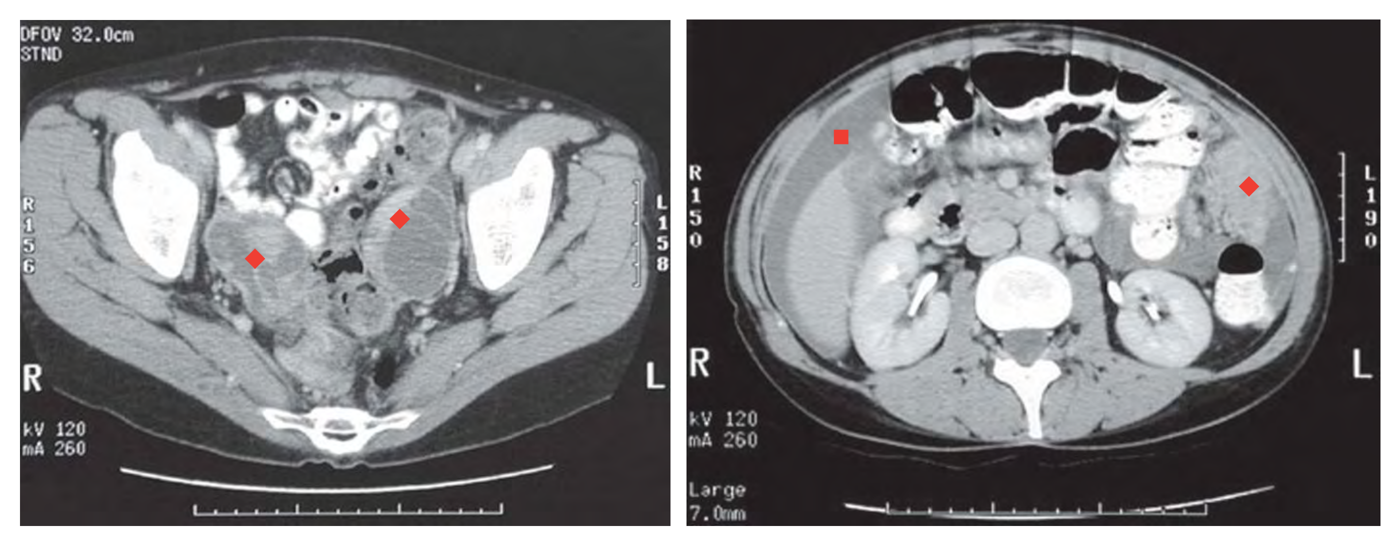


FIGURA 13-88 Tumor limítrofe *(borderline)*, vista microscópica

Aquí se ven papilas (*) de contornos complejos pero con sólo una o dos capas de células y mínima atipia. Obsérvese que hay una cápsula gruesa de colágeno (■) que no está invadida. Un tumor limítrofe debe resecarse de forma completa, pero es improbable que metastatice o recidive. Las mutaciones de *BRCA*, presentes en aproximadamente el 10% de los cánceres esporádicos de ovario, no suelen estar presentes en los tumores limítrofes.



FIGURAS 13-89 y 13-90 Cistadenocarcinoma y metástasis peritoneales, tomografía computarizada

En la ilustración izquierda se ven unas masas pélvicas bilaterales (◆) que tienen componentes sólidos y quísticos y se localizan en la región ovárica. Las masas resultaron ser cistadenocarcinomas serosos bilaterales del ovario. En la ilustración derecha, la TC pone de manifiesto una masa (◆) en la pared lateral izquierda del abdomen, producida por la siembra de un cistadenocarcinoma seroso del ovario. Con frecuencia, el primer signo clínico es el aumento del tamaño del abdomen con ascitis. Obsérvese el líquido ascítico (■) alrededor del hígado y en otras localizaciones de la cavidad peritoneal.

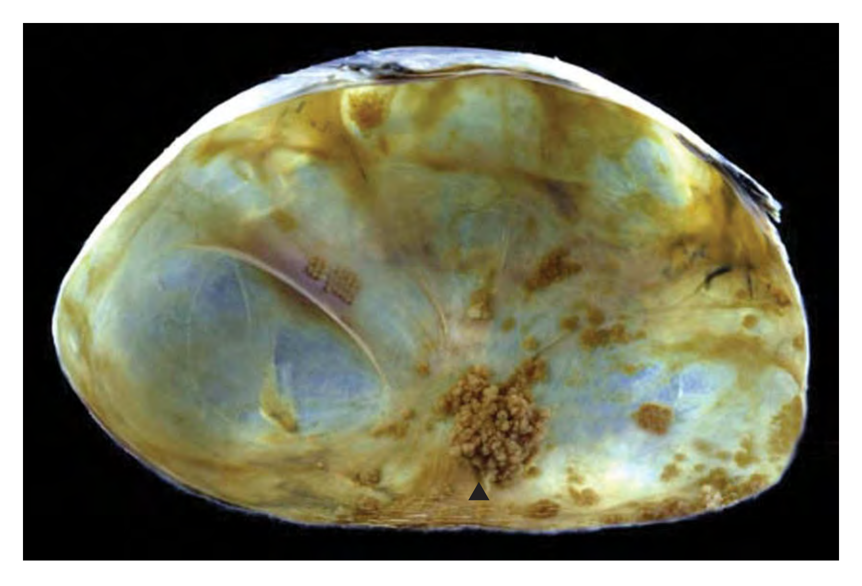


FIGURA 13-91 Cistadenocarcinoma, vista macroscópica

En la superficie de la pared de esta neoplasia hay papilas (▲) que invaden la pared. Los cistadenocarcinomas con frecuencia se hallan diseminados mediante la siembra del peritoneo cuando se les detecta, lo que les confiere un estadio alto y peor pronóstico. El ovario puede aumentar mucho de tamaño antes de que aparezcan síntomas o signos como el incremento del abdomen con ascitis. CA-125 es un marcador tumoral que puede detectarse en el suero de los pacientes con tumores serosos o endometrioides del ovario.

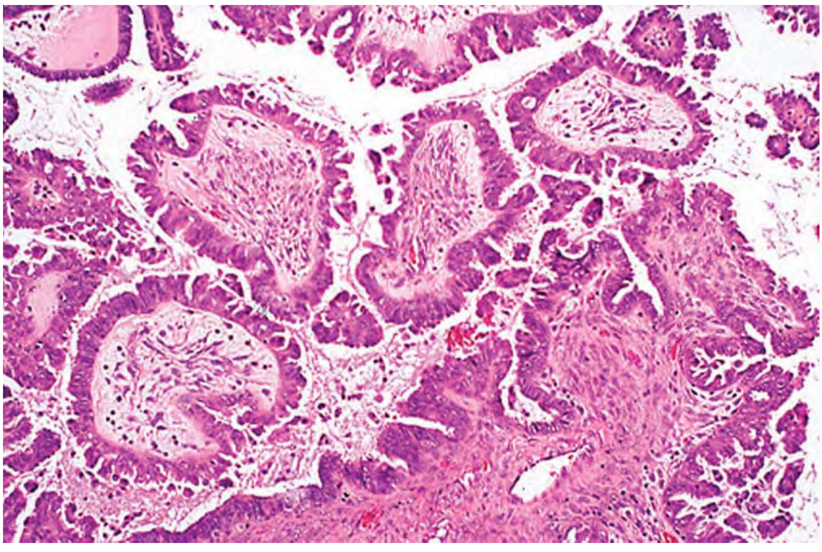


FIGURA 13-92 Cistadenocarcinoma, vista microscópica

Este cistadenocarcinoma tiene un patrón papilar más pronunciado, pliegues más complejos y más capas de células. Las células tienen más hipercromasia y pleomorfismo que un tumor limítrofe. En estos tumores hay invasión de la estroma subyacente o de la cápsula del ovario.

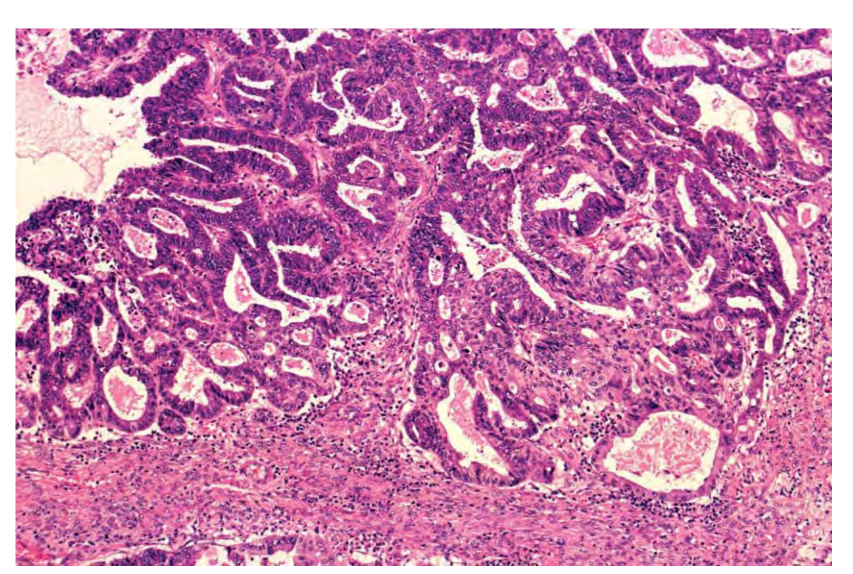


FIGURA 13-93 Tumor endometrioide, vista microscópica

Esta neoplasia, aunque surge en el ovario, recuerda a un carcinoma endometrial. Los tumores endometrioides son responsables del 20% de todos los cánceres del ovario. En aproximadamente el 15 al 30% de los casos hay un carcinoma de endometrio de presentación sincrónica. Alrededor del 15% de los casos se asocian a endometriosis preexistente. Desde el punto de vista macroscópico, tienden a tener componentes sólidos y quísticos.

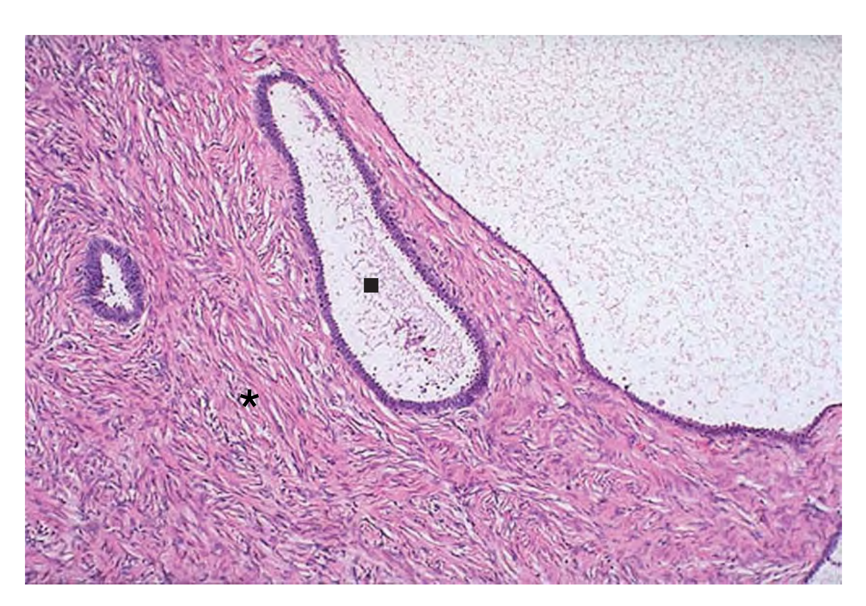


FIGURA 13-94 Cistadenofibroma, vista microscópica

Una variante rara del cistadenoma seroso es este cistadenofibroma, o adenofibroma, que también es benigno y tiene un componente mayor de estroma. Obsérvese la abundante estroma fibrosa (*) entre las pequeñas áreas quísticas (■) revestidas por epitelio que puede ser de diversos tipos (seroso, mucinoso, transicional).

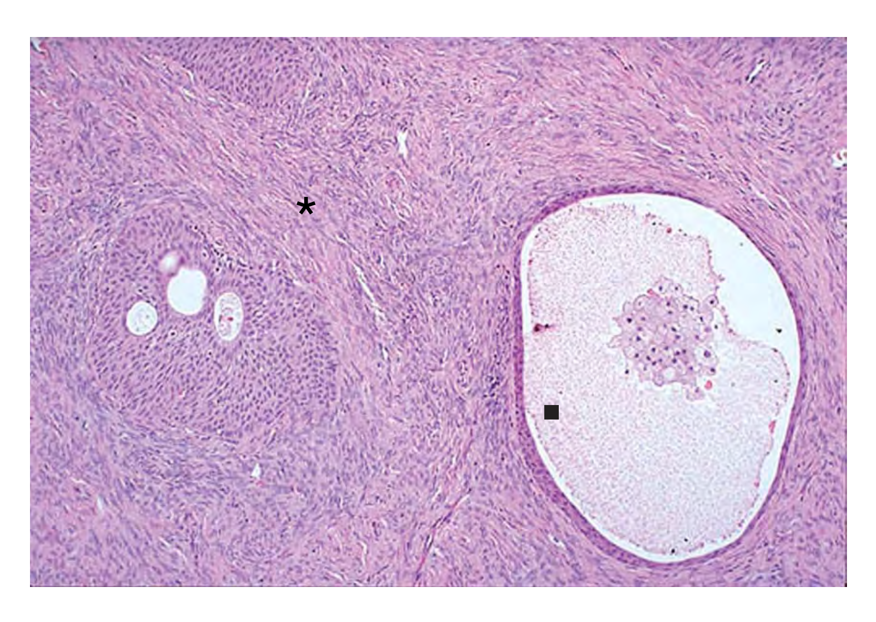


FIGURA 13-95 Tumor de Brenner, vista microscópica

Este raro tumor benigno del ovario, que es una variante del adenofibroma, tiene nidos celulares que recuerdan al epitelio transicional de la vejiga urinaria. Estos nidos epiteliales (■) residen en una estroma fibrosa (*), similar a la estroma del ovario normal. Desde el punto de vista macroscópico, pueden ser sólidos o quísticos. La mayoría son unilaterales, y su tamaño oscila entre menos de 1 cm y hasta 20 cm. Puede haber un componente de Brenner en los cistadenocarcinomas.

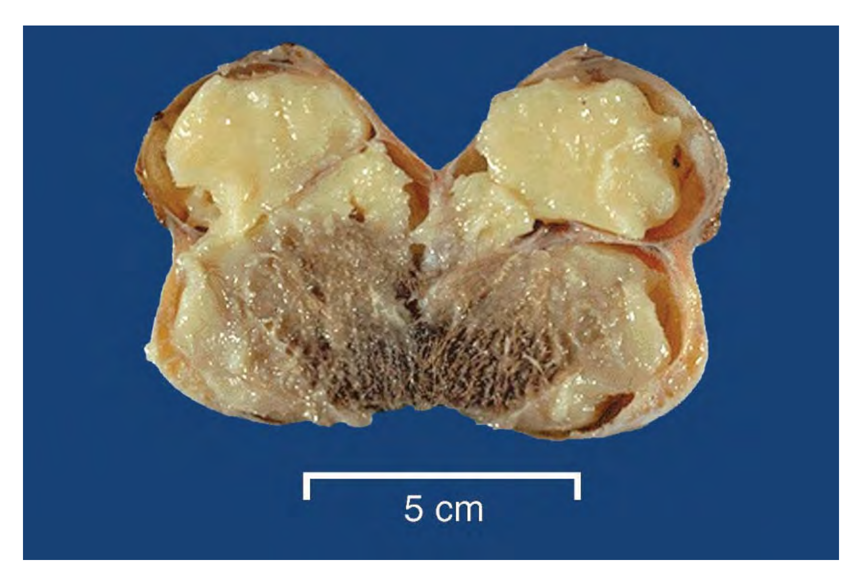


FIGURA 13-96 Teratoma quístico maduro, vista macroscópica

Aquí se aprecia la naturaleza quística de un teratoma maduro del ovario. Pueden encontrarse tejidos maduros bien diferenciados, muy variados, procedentes de las tres capas germinales del embrión (ectodermo, mesodermo, endodermo). A menudo son llamados *quistes dermoides* porque son predominantemente quísticos y contienen elementos ectodérmicos. El tejido que se encuentra con más frecuencia es la piel, con producción de grandes cantidades de pelo y sebo que ocasionan importantes problemas de limpieza tras la disección de estos tumores. Cuando estas neoplasias son predominantemente sólidas, entonces se trata con frecuencia de teratomas «inmaduros», que son menos diferenciados y pueden comportarse de forma más agresiva. Raramente presentan áreas de carcinoma franco.

FIGURA 13-97 Teratoma quístico maduro, tomografía computarizada

Hay una gran masa redondeada, muy bien circunscrita, que afecta a la región anexial izquierda de la pelvis, en la proximidad del útero y la vejiga urinaria. Esta masa tiene contenidos muy variados, entre los que se cuentan densidades de partes blandas con baja atenuación (oscuras) y calcificaciones brillantes (▲). Se trata de un teratoma quístico maduro (quiste dermoide) del ovario izquierdo. En su mayor parte, los contenidos tienen la misma atenuación que la grasa abdominal, lo que traduce el hecho de que los quistes dermoides contienen principalmente líquido oleoso elaborado por las glándulas sebáceas. La mayoría de los teratomas contienen sólo elementos tisulares maduros (benignos). Los teratomas inmaduros tienen elementos malignos, afectan a los adolescentes, crecen rápidamente y pueden metastatizar. Aproximadamente en el 1% de los casos el teratoma maduro puede sufrir transformación maligna, habitualmente con el desarrollo de un carcinoma de células escamosas.

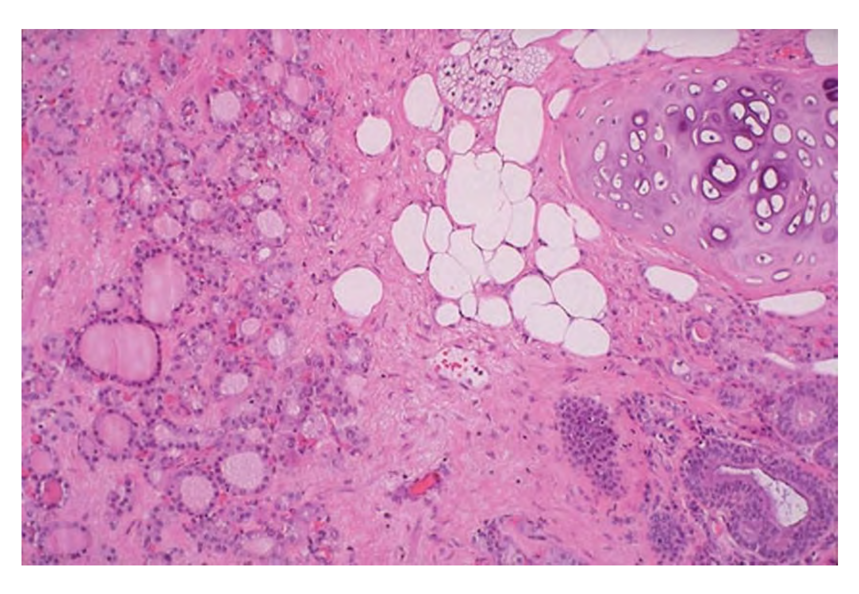


FIGURA 13-98 Teratoma quístico maduro, vista microscópica

Desde el punto de vista histológico, los teratomas contienen tejidos con diferenciación que recuerda a las tres capas germinales del embrión (mesodermo, endodermo, ectodermo). En la mayoría de los teratomas benignos predominan los elementos ectodérmicos. El teratoma benigno que aquí se muestra contiene cartílago, tejido adiposo y glándulas intestinales en la parte derecha, mientras que en la parte izquierda hay numerosos folículos tiroideos. Se trata de una forma especializada de teratoma denominada *struma ovarii*, que puede incluso causar hipertiroidismo en raras ocasiones.



FIGURA 13-99 Disgerminoma, vista macroscópica

Este disgerminoma es otra forma de tumor de células germinales del ovario, que es la contrapartida femenina del seminoma testicular. La superficie de corte de este tumor tiene un aspecto pardusco y lobulado. Estos tumores son habitualmente sólidos. Sólo entre el 10 y el 20% son bilaterales. Afectan más a menudo a mujeres jóvenes en la segunda y tercera décadas. Los disgerminomas son responsables tan sólo del 2% de todos los cánceres del ovario.

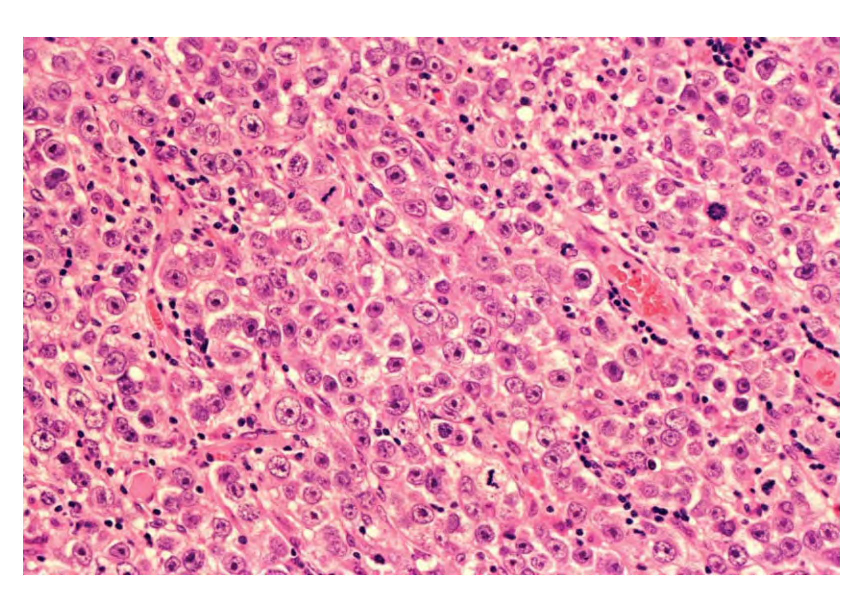


FIGURA 13-100 Disgerminoma, vista microscópica

Esta neoplasia se compone de sábanas y cordones de células poliédricas con grandes núcleos y citoplasmas rosados o de aspecto acuoso. Hay un infiltrado linfoide poco denso y muy poca estroma fibrosa. Aunque no se vea aquí, puede haber sincitiotrofoblasto productor de hCG. Si bien estos tumores se clasifican como malignos, sólo un tercio se comportan de forma agresiva. Son radiosensibles.

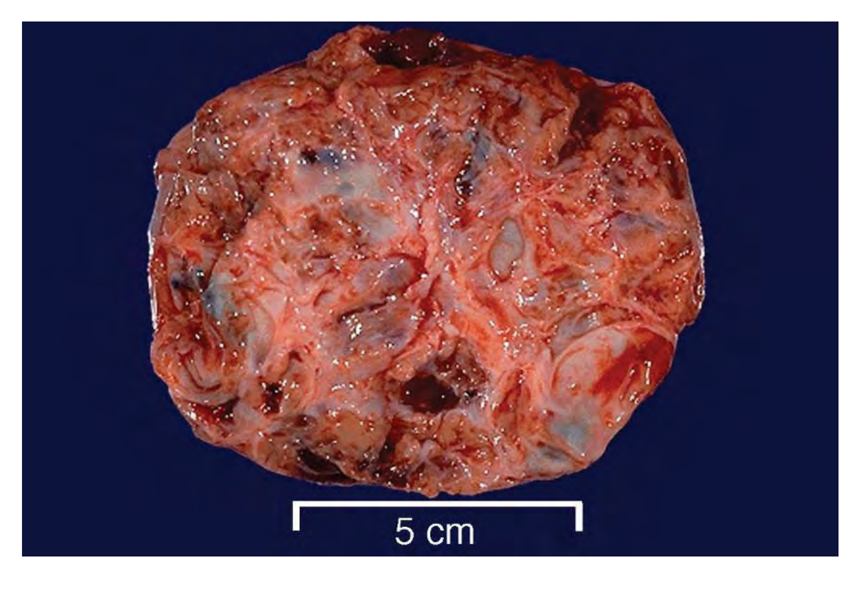


FIGURA 13-101 Tumor de células de la granulosa-teca, vista macroscópica

Este tumor tiene una superficie de corte heterogénea, con áreas sólidas y quísticas. Estos tumores se derivan de la estroma ovárica y tienen cantidades variables de diferenciación de células de la granulosa y un componente de tecoma. A menudo son activos desde el punto de vista hormonal, con áreas amarillentas por los lípidos aumentados, y pueden producir grandes cantidades de estrógenos, de modo que el paciente puede presentarse con hemorragia por hiperplasia o carcinoma endometrial. A veces hay andrógenos en exceso y se produce virilización. No es posible predecir el comportamiento biológico a partir de las características histológicas, y algunos casos pueden tener un componente agresivo de células de la granulosa.

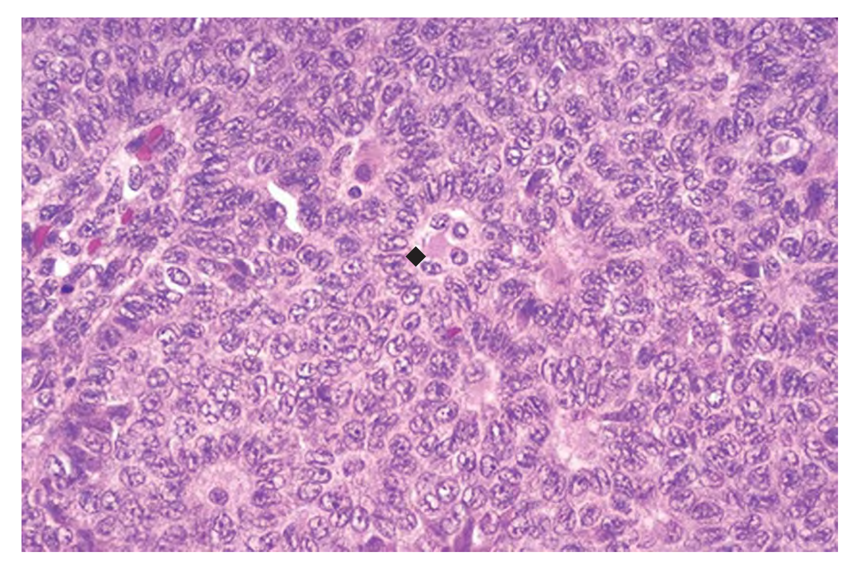


FIGURA 13-102 Tumor de células de la granulosa-teca, vista microscópica

Desde el punto de vista microscópico, el tumor de células de la granulosa intenta formar estructuras que recuerdan a los folículos primitivos. A gran aumento, el tumor tiene nidos celulares, que están formando folículos primitivos llenos de un material acidófilo, llamados cuerpos de Call-Exner (◆). La mayoría de estos tumores son histológicamente benignos, pero algunos se comportan de forma maligna. A menudo hay elevación de la inhibina en el suero y tinción inmunohistoquímica positiva de las células tumorales con anticuerpos anti-inhibina.



FIGURA 13-103 Tecoma-fibroma, vista macroscópica

Aquí se muestran unos tumores ováricos benignos, bilaterales, sólidos y bien circunscritos (*). Se comprobó que eran fibrotecomas. El componente de tecoma de la neoplasia le proporciona el tono amarillento (visible en la parte izquierda de la superficie de corte), por su alto contenido en lípidos. También pueden producir abundantes estrógenos, que estimulan el desarrollo de hiperplasia y carcinoma endometriales. Estos tumores se originan en la estroma ovárica. Son bilaterales en tan sólo aproximadamente el 10% de los casos. La ascitis acompaña al 40% de los casos, y el hallazgo adicional de hidrotórax derecho asociado a este tumor se conoce como *síndrome de Meigs*. También pueden asociarse al síndrome del nevus de células basales.

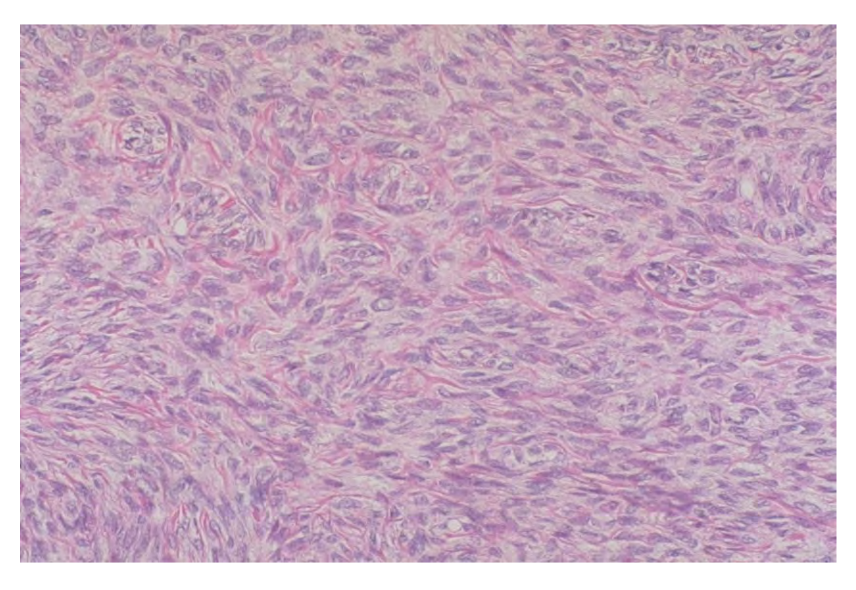


FIGURA 13-104 Tecoma-fibroma, vista microscópica

Las células alargadas de aspecto fibroblástico del componente de fibroma son bastante uniformes. En cambio, el componente de tecoma está integrado por agregados de células entre cuboidales y poligonales. El aspecto del citoplasma de las células del tecoma, entre pálido y claro, es consecuencia de la presencia de gran cantidad de lípidos, y puede haber elaboración de estrógenos. Los fibromas son hormonalmente inactivos. Si hubiese más estroma colágena, sería más parecido al fibroma. En cualquier caso, esta neoplasia se comporta de forma benigna. Las manifestaciones clínicas son dolor pélvico, masa anexial palpable y ascitis, entre otras.

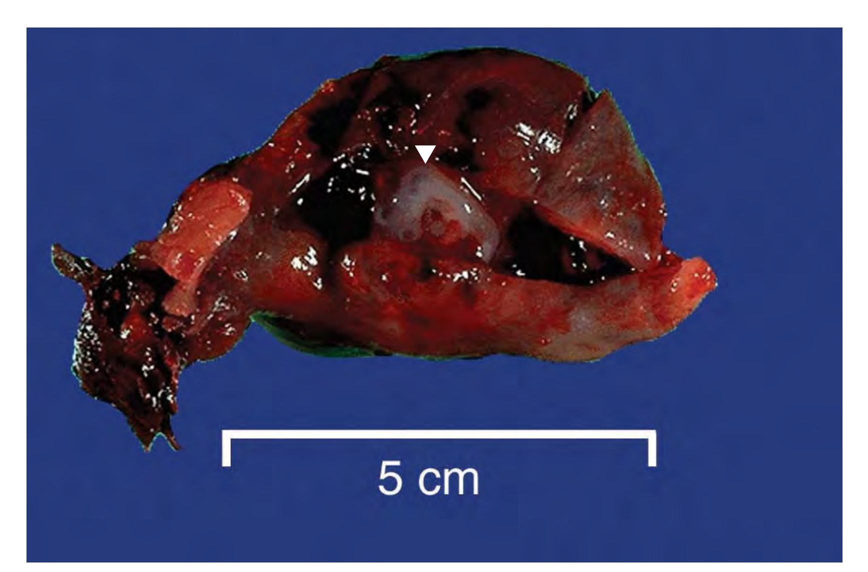


FIGURA 13-105 Embarazo ectópico, vista macroscópica

Obsérvese el pequeño embrión (▼) en el coágulo sanguíneo que emerge por la rotura de esta trompa de Falopio resecada. Se trata de una urgencia médica, por la rotura repentina con hemoperitoneo. El embarazo ectópico debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal agudo grave en mujeres en edad fecunda. Aproximadamente la mitad de los embarazos ectópicos se asocian a una lesión identificable, como la salpingitis crónica por enfermedad inflamatoria pélvica o adherencias tras apendicitis, endometriosis o laparotomía previa. Sin embargo, en la mitad de los casos no se encuentra ninguna causa.

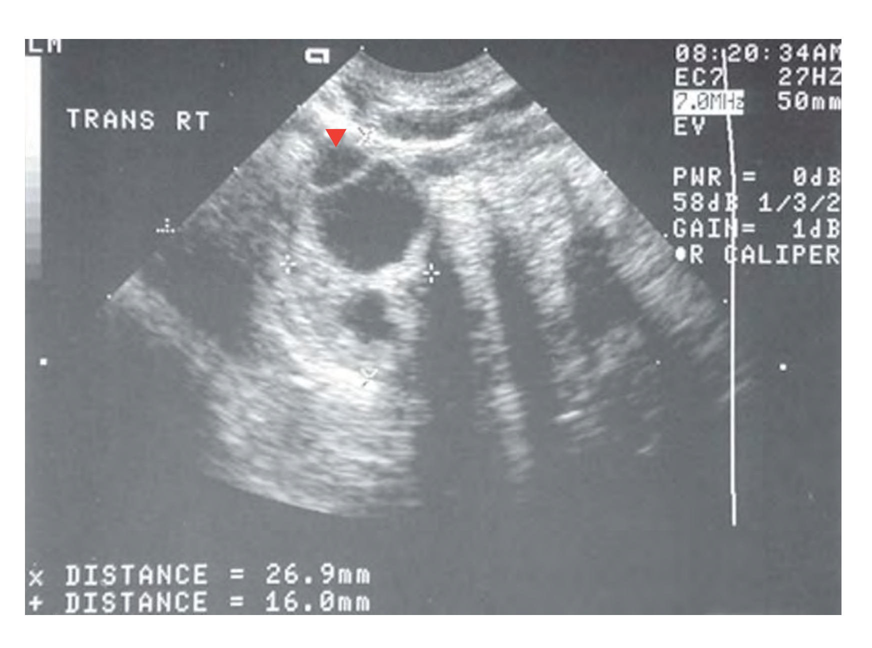


FIGURA 13-106 Embarazo ectópico, ecografía

En esta ecografía transvaginal se observa una estructura en forma de anillo (▼) en la región anexial derecha, hallazgo que es muy característico del embarazo ectópico. No había saco ovular en la cavidad uterina, donde tan sólo se apreciaba un endometrio engrosado. La β-hCG también se hallaba elevada, lo que indicaba la existencia de un embarazo. La culdocentesis puede poner de manifiesto la presencia de sangre en los casos de rotura de embarazo ectópico. Los embarazos del istmo tubárico tienden a romperse al cabo de 6 a 8 semanas de gestación, los embarazos ampulares habitualmente se rompen al cabo de 8 a 12 semanas de gestación, y los embarazos intersticiales se rompen al cabo de 12 a 16 semanas de gestación.

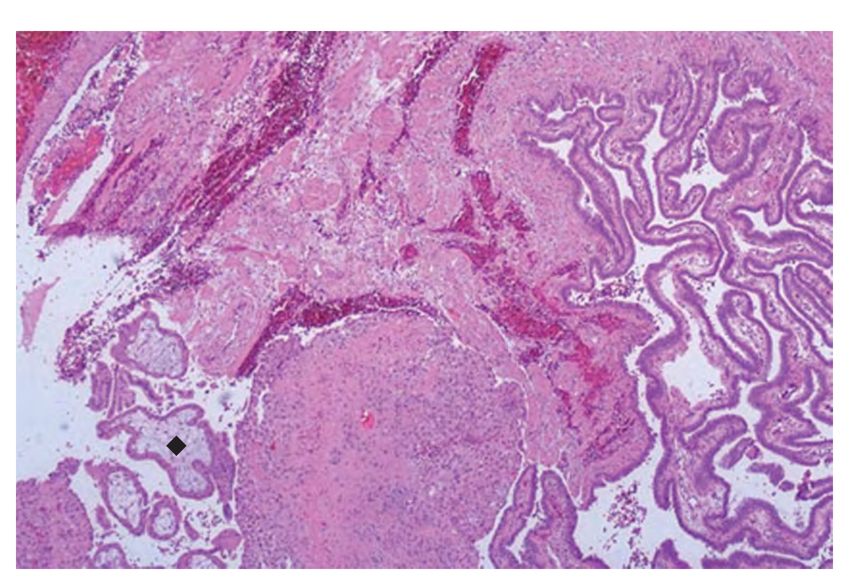


FIGURA 13-107 Embarazo ectópico, vista microscópica

Una prueba de embarazo positiva (por la presencia de hCG), la ecografía y la culdocentesis con presencia de sangre son útiles para hacer el diagnóstico de embarazo ectópico. A la derecha se ve epitelio tubárico normal, con la zona de rotura y vellosidades coriónicas (◆) en la zona inferior izquierda. Estas vellosidades coriónicas son características de las fases inciales del embarazo. Si se practicase una biopsia endometrial, pondría de manifiesto la decidualización del endometrio, pero sin sitio de implantación ni partes fetales ni vellosidades coriónicas.

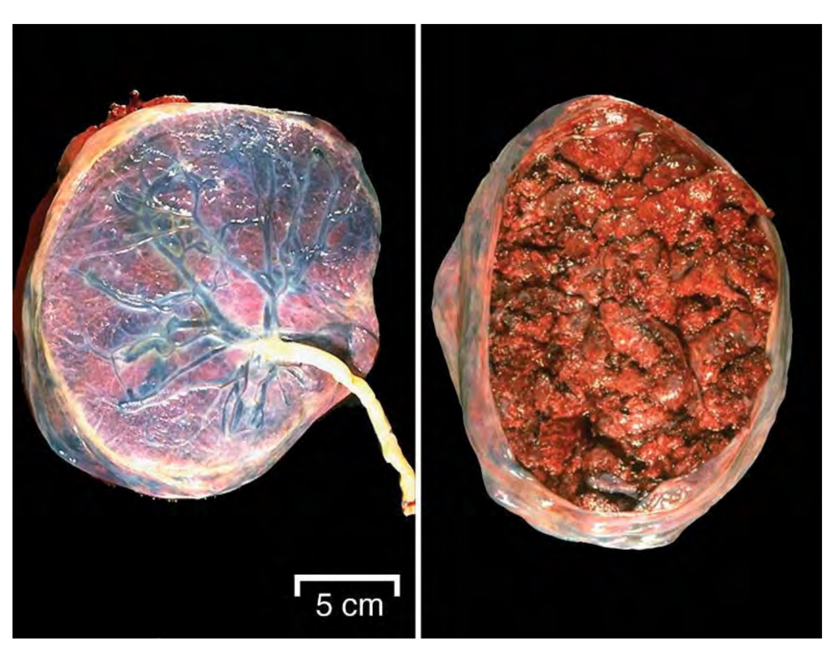


FIGURA 13-108 Placenta normal, vista macroscópica

Como se ve en la ilustración izquierda, el cordón umbilical se inserta en la cara fetal de la placenta. Obsérvese cómo los vasos se extienden radialmente desde el cordón sobre la cara fetal de esta placenta normal a término. El punto de inserción suele situarse a una corta distancia del centro (paracentral). Cualquier tipo de inserción en el disco, aunque sea en el margen, no tiene consecuencias. Si los vasos se separan en las membranas antes de alcanzar el disco (inserción velamentosa) hay riesgo de daño vascular y hemorragia. En la ilustración derecha se ve la cara materna de esta placenta normal a término. Nótese que los cotiledones que forman la placenta son marrón-rojizos e indistintos.

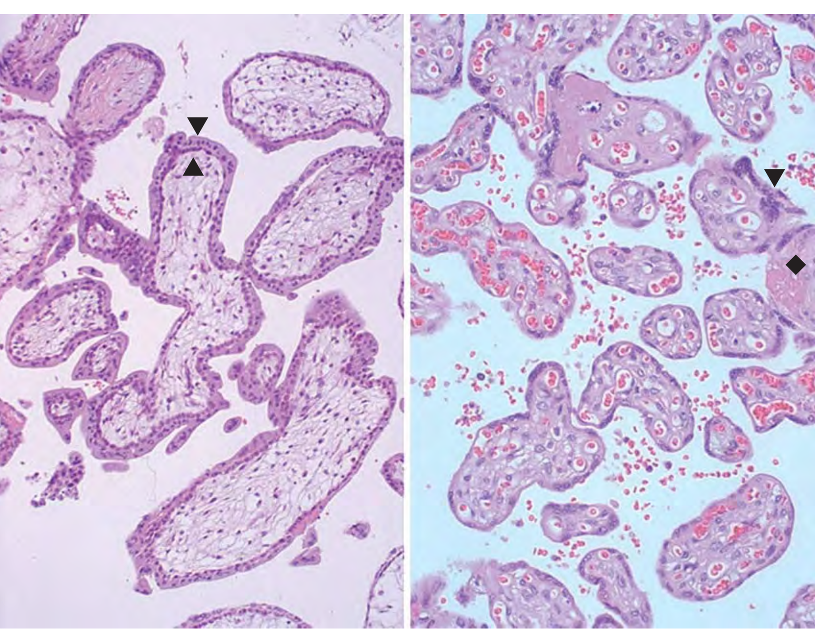


FIGURA 13-109 Placenta normal, vista microscópica

Como se aprecia en la ilustración izquierda, en el primer trimestre las vellosidades coriónicas son grandes y están revestidas por dos capas de células —citotrofoblasto (▲) y sincitiotrofoblasto (▼)— y los vasos sanguíneos de las vellosidades no son prominentes. A medida que la placenta madura en el segundo trimestre, las vellosidades se hacen más pequeñas y más vasculares. La capa de sincitiotrofoblasto forma unos pequeños agregados celulares llamados «nudos sincitiales» (▼), dejando una sola capa de citotrofoblasto. Entre las vellosidades comienzan a aparecer pequeños cúmulos rosados de fibrina (◆). Como se observa en la ilustración derecha, la placenta madura del tercer trimestre tiene vellosidades coriónicas pequeñas y muy vascularizadas que permiten que en la circulación materno-fetal se produzca el intercambio de gases y nutrientes requerido por el feto en el período final de la gestación. Son muy prominentes los nudos sincitiales y la fibrina entre las vellosidades.



FIGURA 13-110 Embarazo gemelar, vista macroscópica

El embarazo gemelar puede ser monocigoto (gemelos idénticos derivados de un óvulo fertilizado) o dicigoto (fertilizaciones separadas). La primera modalidad puede tener una o dos cavidades amnióticas, en tanto que la segunda siempre tiene dos. Un corte histológico de las membranas divisorias es útil para determinar estas posibilidades. Si la membrana divisoria es monocoriónica, son gemelos monocigotos. Sin embargo, una placenta gemelar dicoriónica puede asociarse a gemelos dicigotos o monocigotos (con más probabilidad los primeros). Estos gemelos dicigotos tienen 9 semanas de edad gestacional, y cada uno tiene su propia cavidad amniótica. Estos amnios se fusionarán a la larga y formarán una membrana divisoria diamniótica.



FIGURA 13-111 Placenta accreta, vista macroscópica

La porción de placenta que se ve aquí ha invadido (▼) la pared miometrial en la región del canal endocervical. Las vellosidades placentarias se incrustan directamente en el miometrio uterino, sin que haya una lámina de decidua interpuesta. Esto hace que no haya una separación normal en el parto, produciéndose hemorragia grave que requiere histerectomía de urgencia. Obsérvese que también hay una placenta previa de implantación baja, que está presente en el 60% de estos casos. Estas enfermedades se clasifican como sigue: *placenta accreta* (invasión superficial del miometrio); *placenta increta* (invasión profunda del miometrio), y *placenta percreta* (invasión de todo el miometrio).



FIGURA 13-112 Desprendimiento placentario, vista macroscópica

El desprendimiento placentario es la separación prematura de la placenta al final del embarazo, con la formación de un hematoma retroplacentario. Aquí se ve este hematoma en un corte transversal de la placenta. Por supuesto, mientras mayor sea el desprendimiento, más probabilidad habrá de compromiso del aporte vascular del feto. Esta hemorragia anormal antes del parto puede hacer que la madre sufra dolor agudo y grave en el bajo abdomen. La ecografía es útil para demostrar la separación. Se requiere un parto urgente.

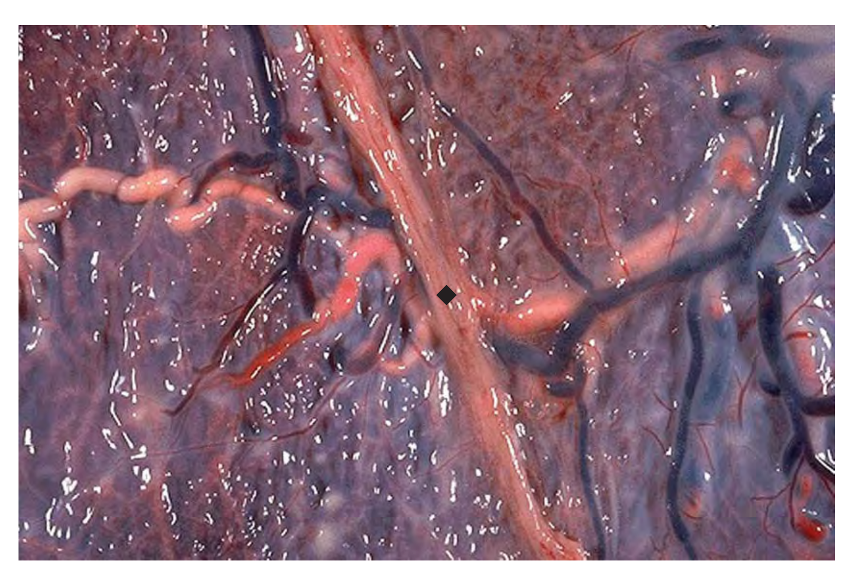


FIGURA 13-113 Síndrome de transfusión intergemelar, vista macroscópica

El síndrome de transfusión intergemelar se produce por anastomosis vascular entre las dos circulaciones fetales en una placenta monocoriónica, con disminución del flujo sanguíneo a un gemelo («donante») y aumento del flujo sanguíneo al otro gemelo («receptor»). El donante puede morir por falta de sangre, o el receptor puede morir por insuficiencia cardíaca congestiva. Los vasos sanguíneos placentarios que aquí se muestran han sido inyectados con un líquido blanco para exponer la anastomosis que cruza las membranas divisorias (◆) en la cara fetal de la placenta. En general, puede sospecharse este síndrome cuando un gemelo es al menos un 25% más grande que el otro. Si sobreviven, la diferencia de tamaño desaparece con el tiempo.

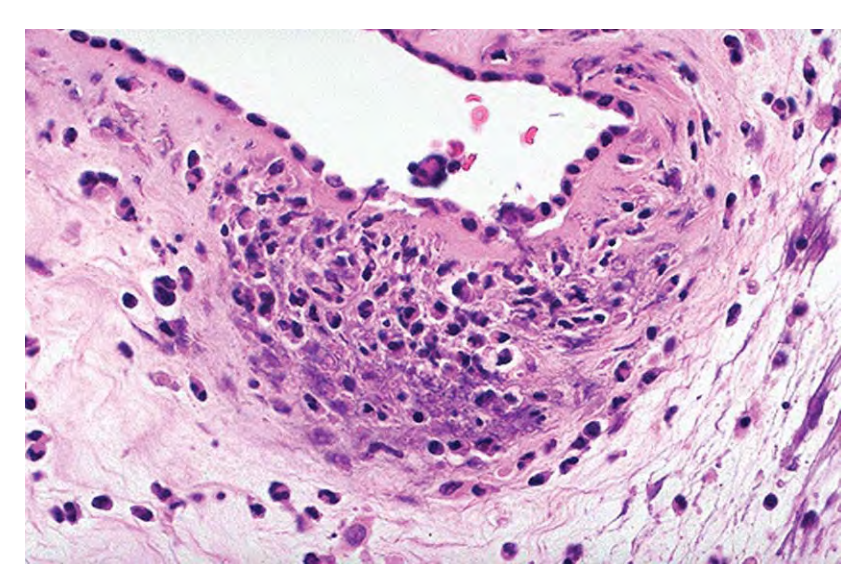


FIGURA 13-114 Corioamnionitis, vista microscópica

Obsérvense los infiltrados de neutrófilos bajo el amnios en estas membranas fetales. La rotura prematura o prolongada de las membranas fetales aumenta el riesgo de infección ascendente, ya que las bacterias del canal vaginal pueden entonces acceder a la cavidad amniótica, normalmente impenetrable. También es posible la diseminación hematógena transplacentaria. Esto produce inflamación aguda y parto prematuro. El feto puede infectarse *in utero* y producirse la muerte intrauterina.

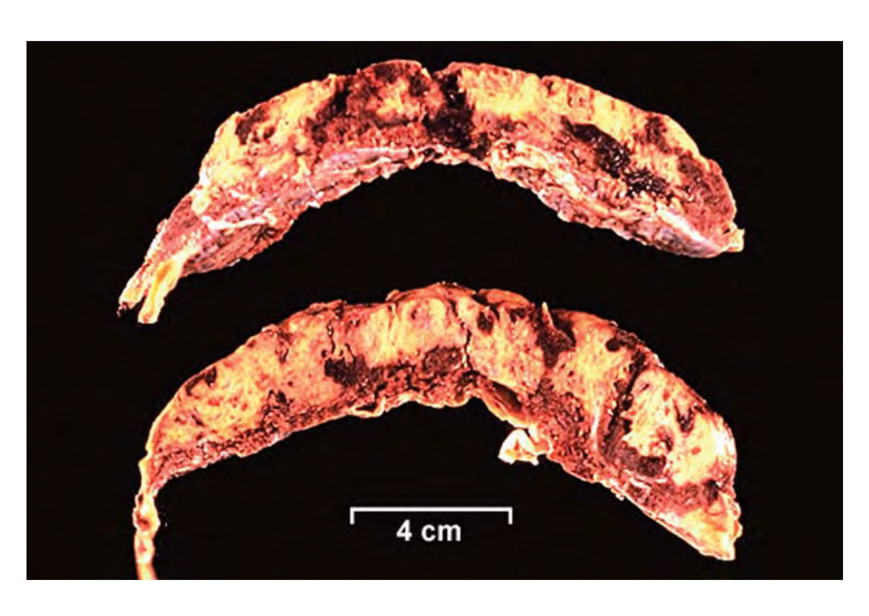


FIGURA 13-115 Infarto placentario, vista macroscópica

Estos cortes transversales de la placenta ponen de manifiesto áreas amarillentas de infarto que afectan a más de la mitad del parénquima. Las áreas de infarto eran tan extensas que causaron la muerte del feto. Los infartos pequeños son comunes y no tienen consecuencias para el feto, pero si más de un tercio o de la mitad del parénquima placentario se infarta o se pierde de alguna manera, entonces el aporte sanguíneo del feto queda gravemente comprometido.

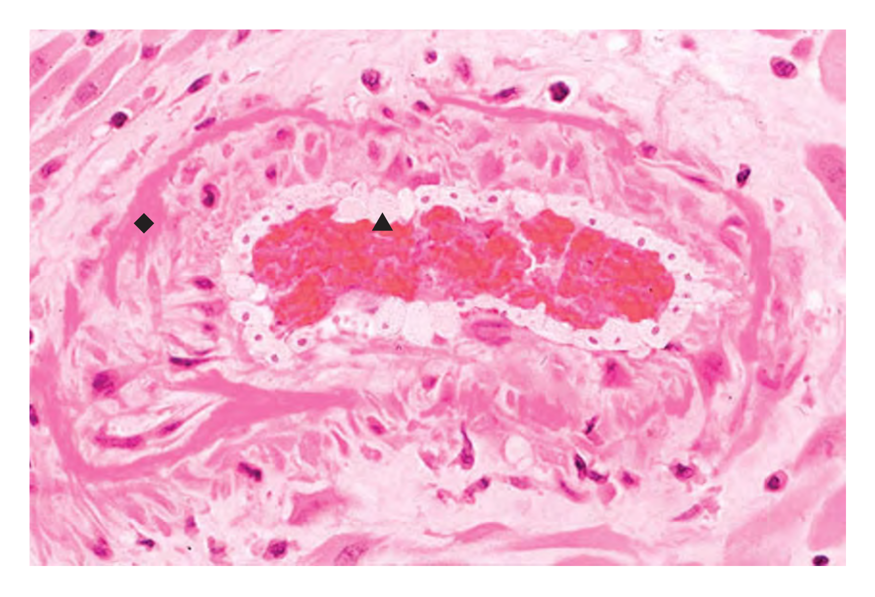


FIGURA 13-116 Aterosis de la placenta, vista microscópica

En esta arteriola decidual se observan cambios de aterosis, que se caracterizan por proliferación prominente de macrófagos en la íntima (▲), junto con necrosis fibrinoide (el material rosado [◆] presente en la pared arteriolar) y edema. Esta arteriopatía decidual puede asociarse a la hipertensión inducida por el embarazo y a anticuerpos antifosfolípidos de la madre. La perfusión alterada de la placenta puede acompañar a la toxemia del embarazo, que en aproximadamente el 6% de los embarazos se manifiesta por hipertensión, proteinuria y edema *(preeclampsia)*; la presencia de convulsiones, además de lo anterior, define a la *eclampsia*.



FIGURA 13-117 Mola hidatidiforme, vista macroscópica

Los embarazos molares ocurren cuando el óvulo es fertilizado por un espermatozoide pero después se pierden los cromosomas maternos (o, con menos frecuencia, cuando un óvulo vacío es fertilizado por dos espermatozoides). Se produce así un cariotipo 46, XX, con tan sólo cromosomas paternos, lo que es suficiente para formar el tejido placentario pero no el feto. Aquí se muestran las vellosidades con forma de uva, que son características de la mola hidatidiforme completa. Con el embarazo molar, el útero está aumentado de tamaño, pero no hay feto. La concentración de hCG es muy elevada. Las pacientes con mola hidatidiforme tienen a menudo un abdomen grande para la edad gestacional, con frecuencia presentan vómitos, pueden sangrar y a veces expulsan algunas vellosidades con forma de uva.

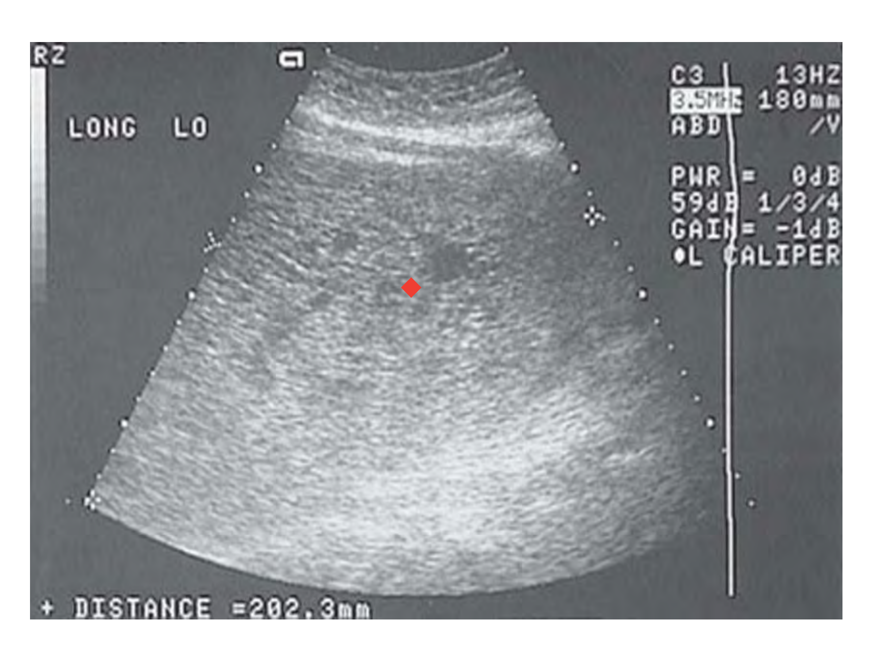


FIGURA 13-118 Mola hidatidiforme, ecografía

Esta ecografía de la pelvis pone de manifiesto una gran masa quística en la cavidad uterina, dando lugar a un aspecto en «tormenta de nieve» (◆), con ausencia del feto, lo que es compatible con una mola hidatidiforme completa. De forma característica, el útero es grande para la edad gestacional. La ecografía confirma el diagnóstico antes de hacer el legrado para evacuar el tejido. Tras la evacuación, se sigue al paciente midiendo las concentraciones de hCG de forma seriada, para determinar si aparece una mola invasiva o un coriocarcinoma. Aproximadamente el 10% de las molas completas progresan a molas invasivas, mientras que el coriocarcinoma se desarrolla en sólo el 2,5% de las molas completas.

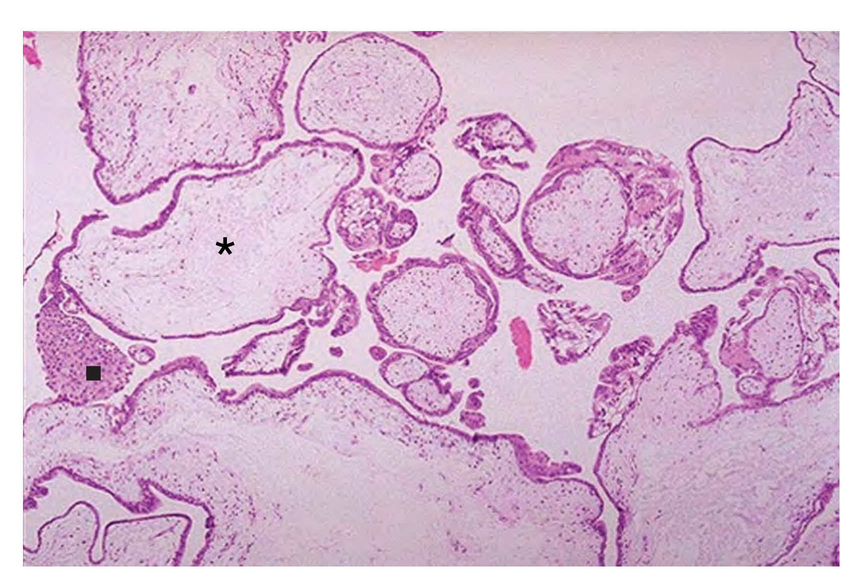


FIGURA 13-119 Mola hidatidiforme, vista microscópica

La mola hidatidiforme completa tiene grandes vellosidades coriónicas avasculares (*) y áreas de proliferación citotrofoblástica (■). Esto debe distinguirse del aborto espontáneo con expulsión del feto y retención de restos ovulares con degeneración hidrópica de las vellosidades. Las vellosidades placentarias normales tienen inmunohistoquímica positiva para *p57*, que es un inhibidor del ciclo celular con impronta paterna. Así pues, las vellosidades de una mola completa, que sólo tiene cromosomas X paternos, son negativas para *p57*.



FIGURA 13-120 Mola hidatidiforme parcial, vista macroscópica

La mola parcial diándrica se produce cuando dos espermatozoides fertilizan a un solo óvulo (es digínica cuando no se pierde el cuerpo polar de la última división meiótica). La consecuencia es la triploidía (69 cromosomas). Sólo algunas de las vellosidades tienen forma de uva (▼). Es característica la presencia de un feto con retraso del crecimiento y anomalías, que raramente sobrevive más de 15 semanas. Obsérvense las masas dispersas con forma de racimos de uva, entre las cuales se dispone tejido placentario normal, de color rojo pálido y aspecto esponjoso. Sin embargo, las masas con forma de racimos de uva no son tan grandes como las de la mola completa. Cuando la triploidía es digínica (dos conjuntos haploides derivados de la madre), es improbable que la placenta tenga rasgos de mola parcial, pero el feto tiene anomalías y se produce la pérdida del mismo.

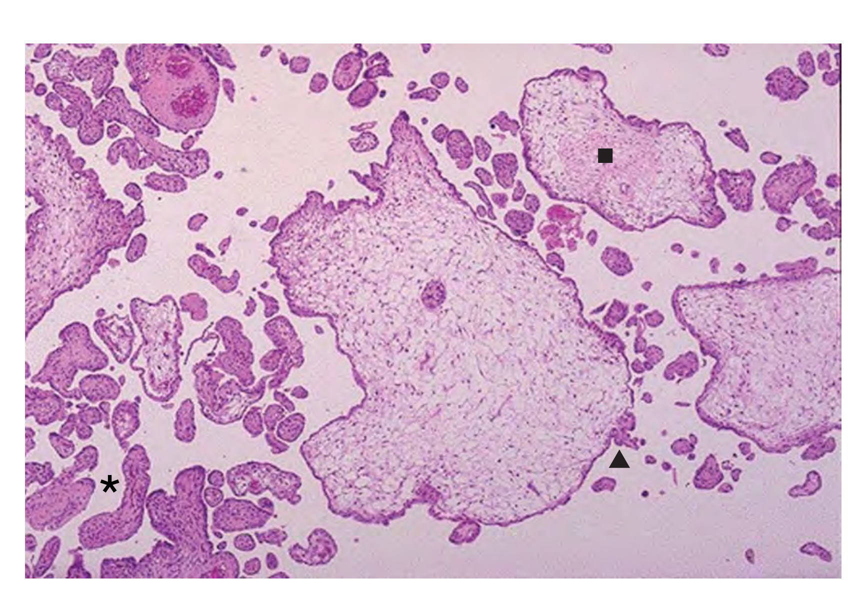


FIGURA 13-121 Mola hidatidiforme parcial, vista microscópica

En las molas parciales algunas vellosidades (como las que se ven aquí en la zona inferior izquierda) tienen un aspecto normal (*), mientras que otras están edematosas y tienen forma de uva (■). Se trata de una proliferación mínima del trofoblasto (▲). La probabilidad del desarrollo posterior de mola invasiva o coriocarcinoma es mucho menor para la mola parcial que para la mola completa. Una anomalía fetal característica asociada a la triploidía es la sindactilia 3,4 de las manos.

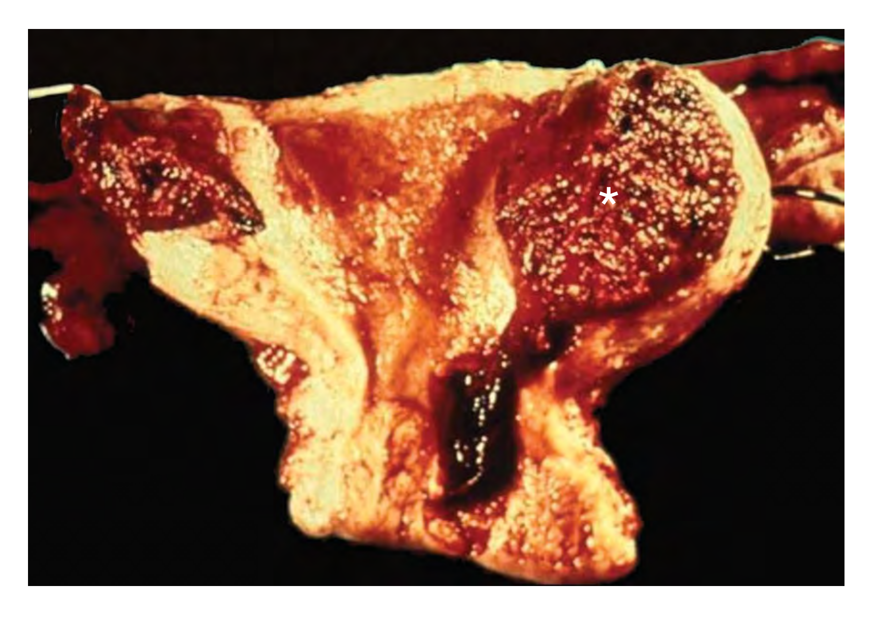


FIGURA 13-122 Coriocarcinoma, vista macroscópica

En este útero, abierto por la cara anterior, se observa una masa hemorrágica (*) en el fundus superior. El coriocarcinoma es el más agresivo de los embarazos molares. La concentración sérica de hCG puede estar muy elevada. La paciente puede no tener aumento del tamaño uterino y el primer síntoma puede ser la hemorragia vaginal. Estas neoplasias tienen una tendencia a extenderse localmente a la vagina. Las metástasis a distancia afectan con más frecuencia a los pulmones. El cerebro, el hígado y los riñones también son localizaciones potenciales de las metástasis.

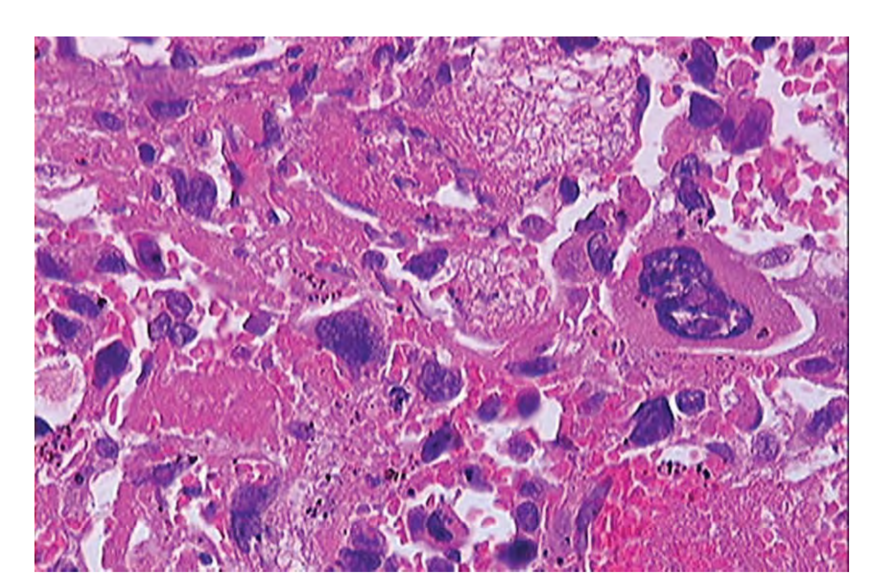


FIGURA 13-123 Coriocarcinoma, vista microscópica

En el coriocarcinoma no hay vellosidades, sino tan sólo una proliferación de trofoblasto atípico y poco cohesivo, con hemorragia intersticial. Estos tumores son muy agresivos y se asocian a concentraciones muy elevadas de hCG. La mitad de ellos tienen un precedente de mola hidatidiforme. Las metástasis son frecuentes, en particular a los pulmones. La quimioterapia consigue una tasa de curaciones de casi el 100%.

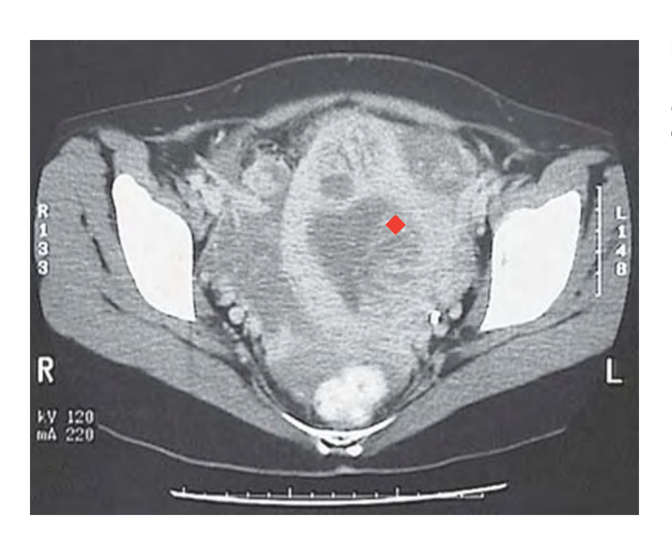


FIGURA 13-124 Coriocarcinoma, tomografía computarizada

Esta TC de la pelvis pone de manifiesto una masa irregular, sólida y quística (◆), en la región uterina, con extensión a la pelvis. Hay contraste brillante en el recto.

CAPÍTULO 14



Mama



FIGURA 14-1 Mama normal, vista macroscópica

Aquí se muestra el aspecto normal de las mamas de la mujer. El pezón (▼) se halla rodeado por la aréola (◆). Una cierta cantidad de tejido mamario se extiende a la axila (cola axilar de Spence) (■). El tamaño de las mamas viene determinado principalmente por la cantidad de tejido adiposo. Puede haber alguna asimetría en el desarrollo. Con el aumento de la sensibilidad a la estimulación hormonal puede haber macromastia unilateral o bilateral, que puede llamarse *hipertrofia juvenil* cuando ocurre en la pubertad. En raras ocasiones una mama supernumeraria puede producir una masa subcutánea en cualquiera de las localizaciones situadas entre la axila (*) y el periné.

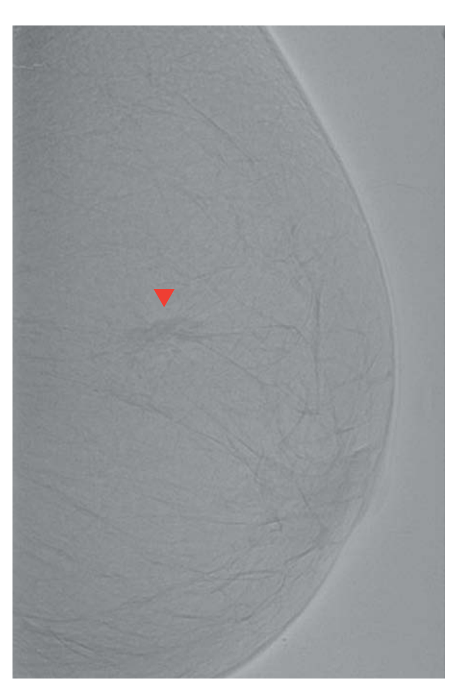


FIGURA 14-2 Mama, mamografía

La mamografía utiliza una pequeña cantidad de rayos X para visualizar el parénquima mamario. En esta mamografía se aprecia el patrón normal de senos y conductos galactóforos. Sin embargo, hay una densidad sospechosa (▼) que podría ser un carcinoma o simplemente un área de esclerosis pronunciada con cambios fibroquísticos. La mamografía es útil como instrumento de cribado para detectar lesiones y determinar la necesidad de más estudios. La mamografía puede identificar lesiones que no son palpables. Las mujeres en la cuarta década de la vida comienzan a experimentar la involución de los lobulillos y la estroma adyacente, y el tejido mamario se hace más radiotransparente por el aumento del tejido adiposo, que va reemplazando a la estroma fibrosa y a los lobulillos.

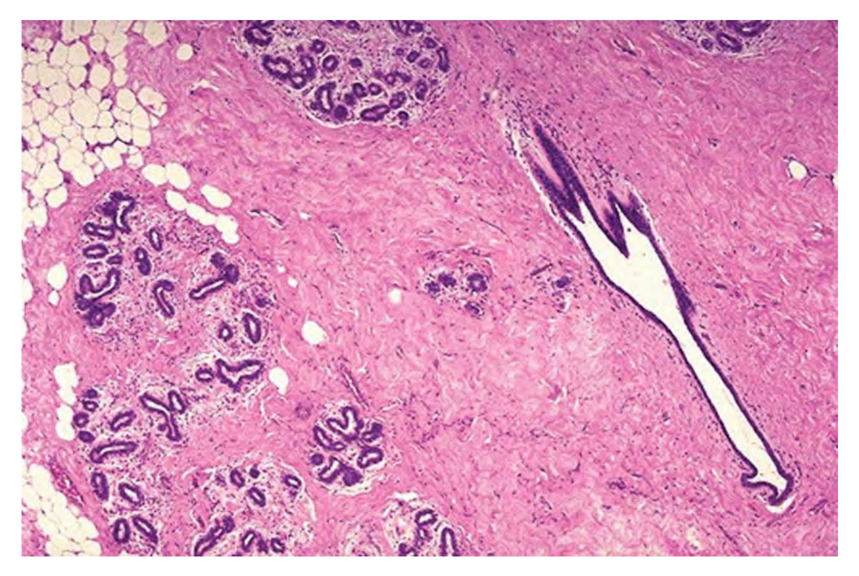


FIGURA 14-3 Mama normal, vista microscópica

Éste es el aspecto microscópico normal de la mama femenina. Hay un gran conducto a la derecha y unidades lobulillares a la izquierda. Entre estas estructuras hay estroma colágena. Puede haber una cantidad variable de tejido adiposo mezclada con estos elementos. Durante el ciclo menstrual normal, tras la ovulación y bajo la influencia de los estrógenos y de concentraciones crecientes de progesterona, aumentan de tamaño los acinos lobulillares, las células epiteliales se hacen vacuoladas y aumenta el edema de la estroma interlobulillar, produciendo hinchazón de la mama. La menstruación y la disminución de las concentraciones hormonales se asocian a la apoptosis de las células epiteliales y a la reducción del edema de la estroma.

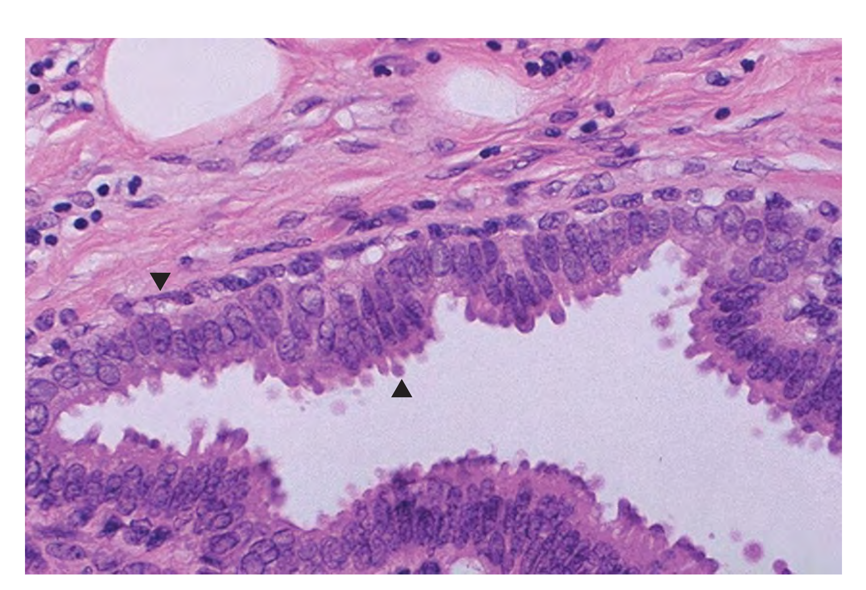


FIGURA 14-4 Mama normal, vista microscópica

Aquí se muestra, a gran aumento, el aspecto de un acino mamario normal. Las células epiteliales que revisten la luz ponen de manifiesto secreción apocrina, con extrusiones citoplasmáticas *(snouting)* (▲) que se proyectan en la luz. Inmediatamente alrededor del acino se ve una capa de células mioepiteliales (▼), algunas de las cuales están levemente vacuoladas.

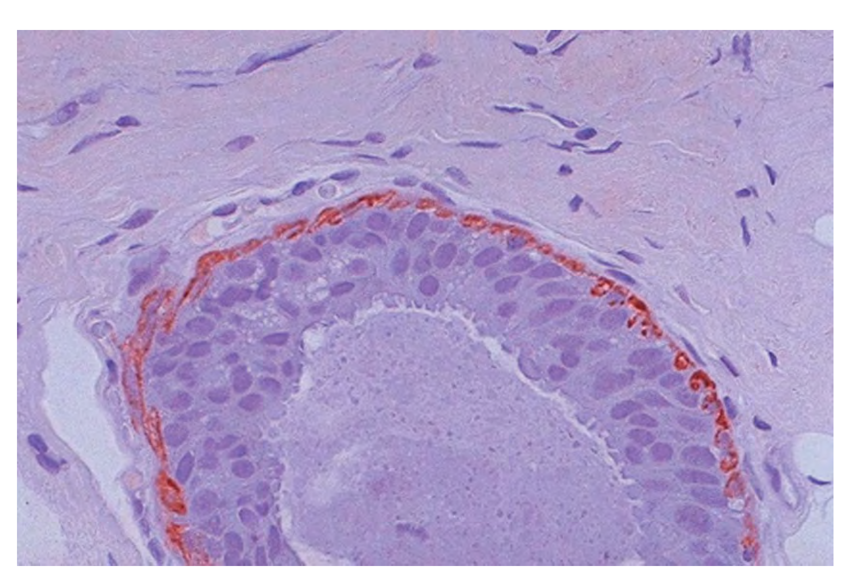


FIGURA 14-5 Mama normal, vista microscópica

En esta tinción de inmunoperoxidasa con anticuerpos antiactina se observa la capa de células mioepiteliales alrededor de un acino mamario. Las células mioepiteliales son contráctiles y muy sensibles a la oxitocina. Tras el embarazo y el parto, la lactancia produce liberación de oxitocina por la neurohipófisis. La oxitocina induce la contracción de las células mioepiteliales, con la propulsión de la leche. La actividad secretora de la mama es estimulada por la prolactina de la adenohipófisis. Las secreciones iniciales tras el parto, que son bajas en lípidos pero altas en proteínas (incluyendo inmunoglobulinas de la madre), se conocen como *calostro*.

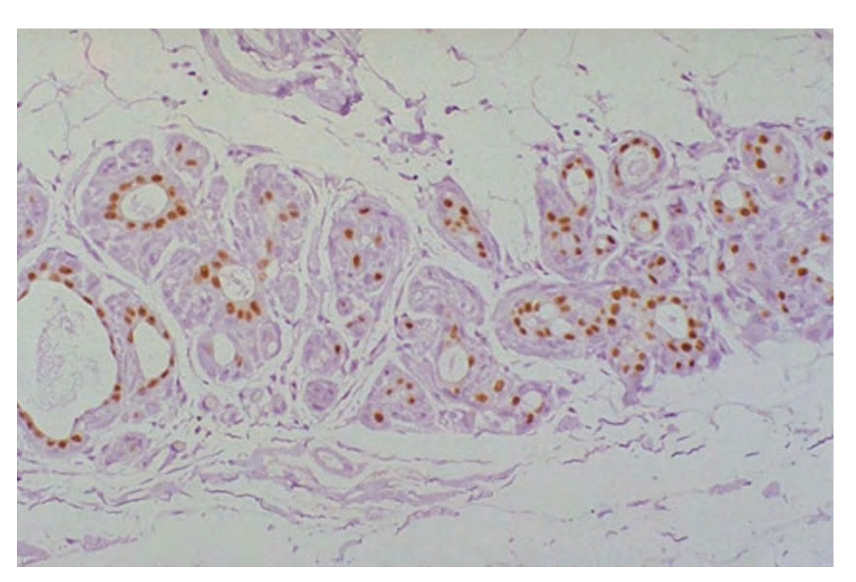


FIGURA 14-6 Mama normal, vista microscópica

Aquí se muestra el aspecto microscópico normal de la mama femenina, con una unidad integrada por un conducto terminal y un lobulillo. Obsérvese el grupo de lobulillos revestidos por células epiteliales con positividad focal para los receptores de estrógenos (RE) mediante inmunohistoquímica. Nótese que estos receptores hormonales se localizan en el núcleo. El tejido mamario normal responde a los estrógenos y a la progesterona. La evaluación de los receptores de estrógenos y progesterona se hace en tejido obtenido mediante biopsia o procedimiento quirúrgico. Los carcinomas con sensibilidad hormonal pueden responder a la terapia con agentes como el tamoxifeno.

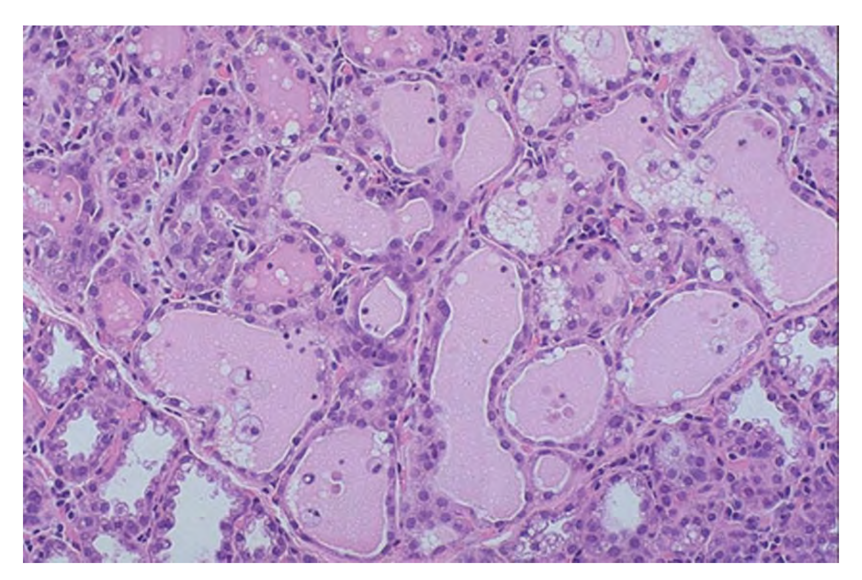


FIGURA 14-7 Mama lactante normal, vista microscópica

La mama femenina experimenta hiperplasia e hipertrofia durante el embarazo, de manera que tras el nacimiento pueda tener lugar la lactancia. Bajo la influencia de los estrógenos, los conductos terminales y el epitelio ductal proliferan, mientras que la progesterona induce el desarrollo de los acinos en las unidades lobulillares. Aquí se observan lobulillos repletos de secreciones de color rosado. En la mama, que desde el punto de vista histológico es una glándula sudorípara modificada, el proceso de secreción se basa en la extrusión de porciones del citoplasma (secreción apocrina), formándose así la leche, que tiene un alto contenido en lípidos. Tras el parto, caen las concentraciones de estrógenos y progesterona, aumentando el efecto lactógeno de la prolactina. Las células epiteliales de los acinos se hacen vacuoladas y aumenta la secreción.

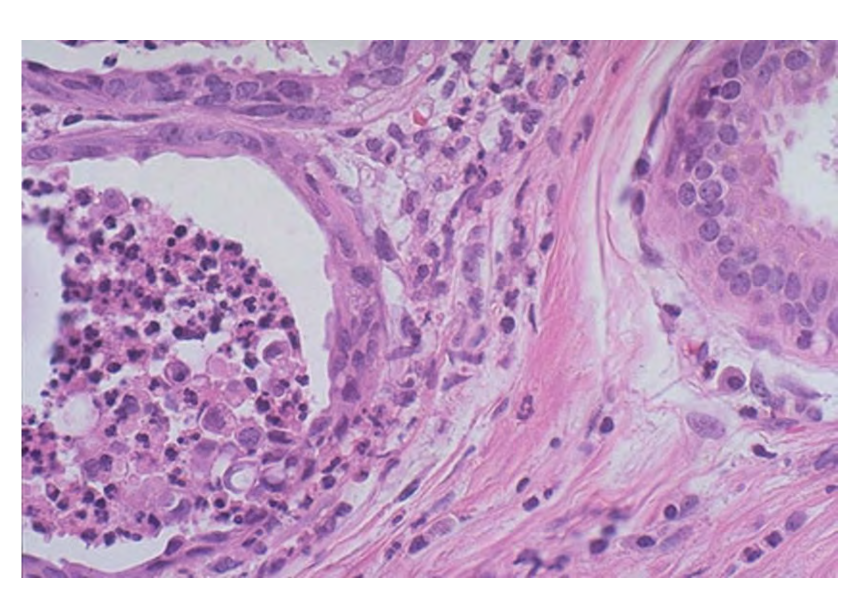


FIGURA 14-8 Mastitis aguda, vista microscópica

Durante la lactancia, la piel de la mama puede mostrarse irritada e inflamada y desarrollar fisuras que permiten la entrada de microorganismos y predisponen a la infección del tejido mamario subyacente. De forma característica, la mastitis aguda afecta tan sólo a una mama y está causada más a menudo por organismos bacterianos como *Staphylococcus aureus*, aunque los estreptococos también pueden dar lugar a este proceso, en el que se ven infiltrados neutrófilos al microscopio. Si no se trata con antibióticos, pueden producirse la diseminación de la infección y la formación de abscesos.

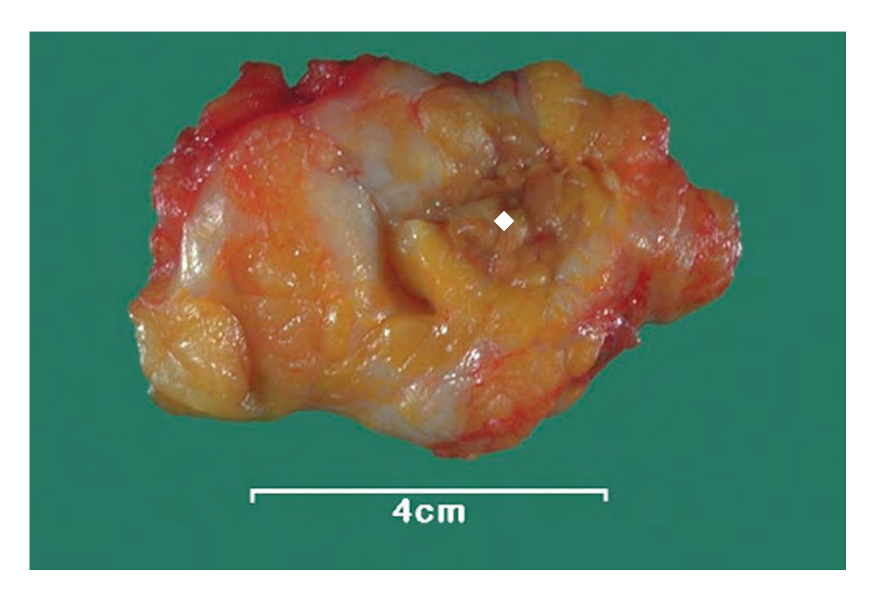


FIGURA 14-9 Absceso mamario, vista macroscópica

Durante la lactancia, o en los procesos dermatológicos asociados a fisuras de la piel del pezón, los organismos infecciosos pueden invadir la mama y producir una inflamación aguda que puede progresar a la formación de un absceso mamario (◆). El organismo más común es *Staphylococcus aureus*. La organización, con la formación de una cicatriz fibrosa alrededor del absceso, puede dar lugar a una masa de consistencia firme que a veces imita a un carcinoma en la exploración física, en la mamografía y en el examen macroscópico de la pieza resecada.

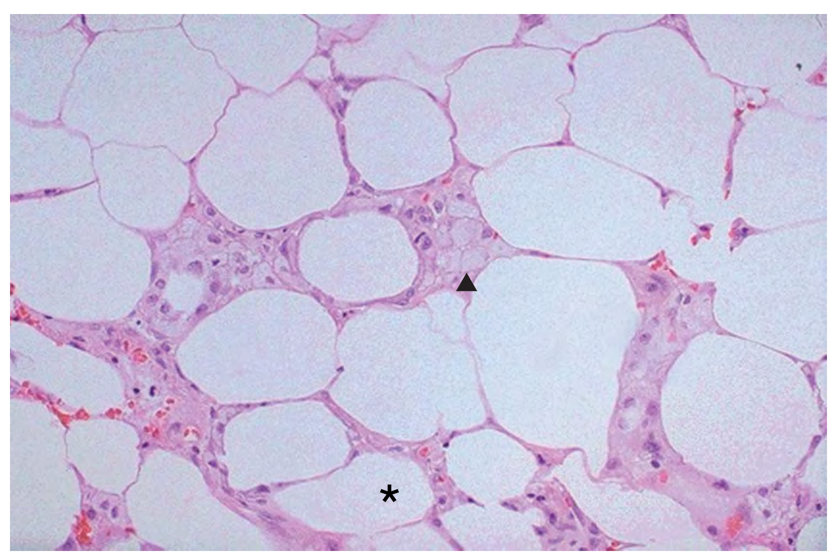
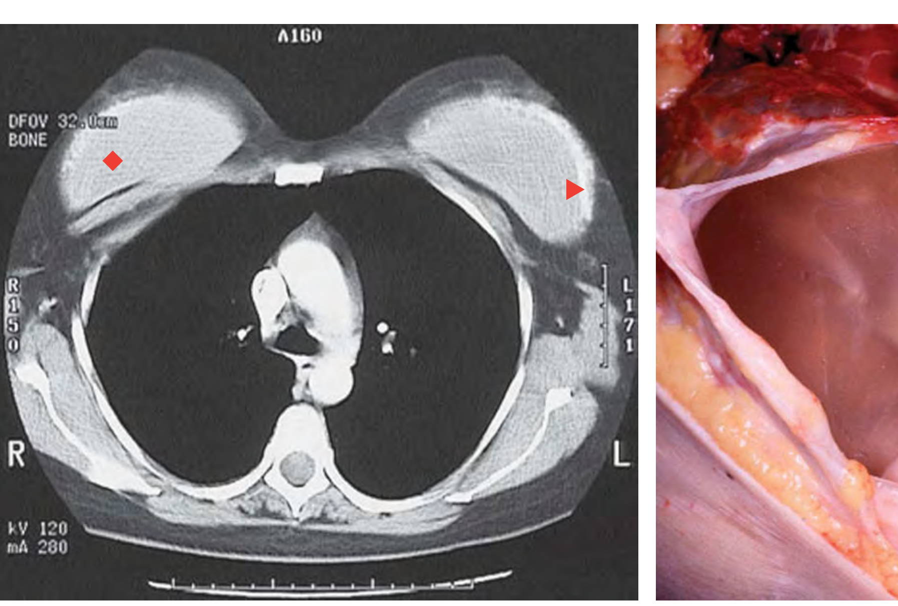


FIGURA 14-10 Necrosis grasa, vista microscópica

La etiología más común de la necrosis grasa de la mama son los traumatismos. La lesión resultante puede ser un área localizada y firme con cicatrización, que a veces imita a un carcinoma. Desde el punto de vista microscópico, sin embargo, la necrosis grasa se caracteriza por la presencia de esteatocitos irregulares sin núcleos periféricos, material intercelular necrótico y amorfo y células inflamatorias, entre las que se cuentan macrófagos y células gigantes de cuerpo extraño que participan en la respuesta a los residuos necróticos. En esta imagen de necrosis grasa a gran aumento se ven algunos macrófagos cargados de lípidos (▲) entre los adipocitos necróticos (*).



FIGURAS 14-11 y 14-12 Implante mamario, tomografía computarizada y vista macroscópica

En la TC de la ilustración izquierda se ven implantes mamarios de silicona bilaterales (◆). Estos implantes han provocdo la formación de una cápsula fibrosa que se ha calcificado parcialmente (▶). En la ilustración derecha se muestra la fina cápsula de tejido conectivo (▶) que rodea a un implante mamario de silicona. Obsérvense, rodeando al implante, la piel con el tejido adiposo subcutáneo y la pared torácica. Ésta es una cápsula clásica, flexible pero no deformable, sin cicatrices.

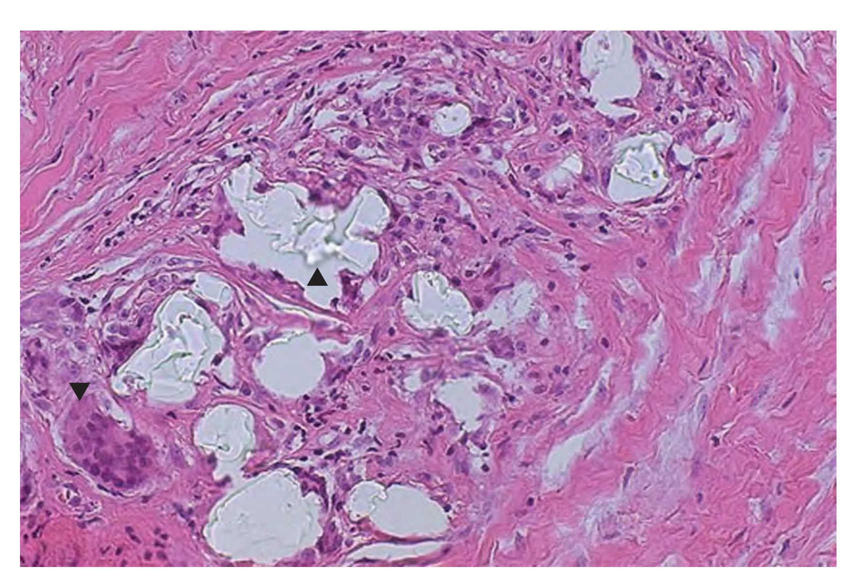


FIGURA 14-13 Cápsula de implante mamario, vista microscópica

Como se muestra en la ilustración, el examen microscópico de la cápsula fibrosa de un implante mamario de silicona a menudo pone de manifiesto material refráctil de silicona (▲), ya que este material se filtra gradualmente desde el implante hasta el tejido conectivo circundante. Este proceso induce una respuesta granulomatosa a cuerpo extraño. Se trata de una reacción localizada, no asociada a enfermedades sistémicas tales como procesos autoinmunitarios. La fibrosis con formación de cicatrices alrededor del implante mamario puede producir deformidad y dolor en algunas mujeres. La rotura de un implante es poco frecuente.

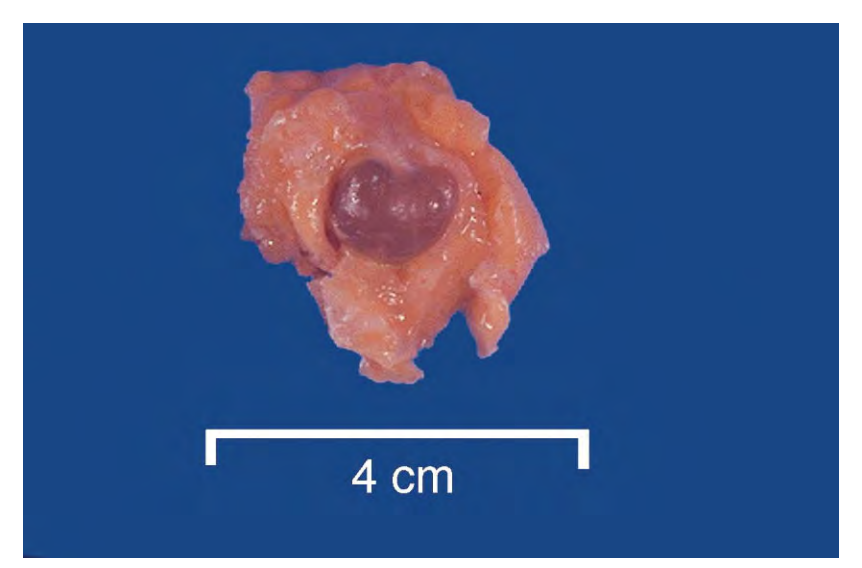


FIGURA 14-14 Cambios fibroquísticos, vista macroscópica

Aquí se ve un quiste de 1,5 cm en el parénquima mamario. Su presencia llevó a la palpación en la mama de un «bulto» focal pero mal definido, a distinguir de otras lesiones como el carcinoma. A veces, los cambios fibroquísticos de la mama, en particular en mujeres en edad fecunda, producen una mama más difusamente nodular. Hay una o más densidades mamográficas, con o sin calcificaciones. La aspiración con aguja fina del líquido de un quiste encontrado en el contexto de cambios fibroquísticos suele proporcionar células de aspecto benigno en las preparaciones citológicas, y el quiste puede desaparecer tras la aspiración.

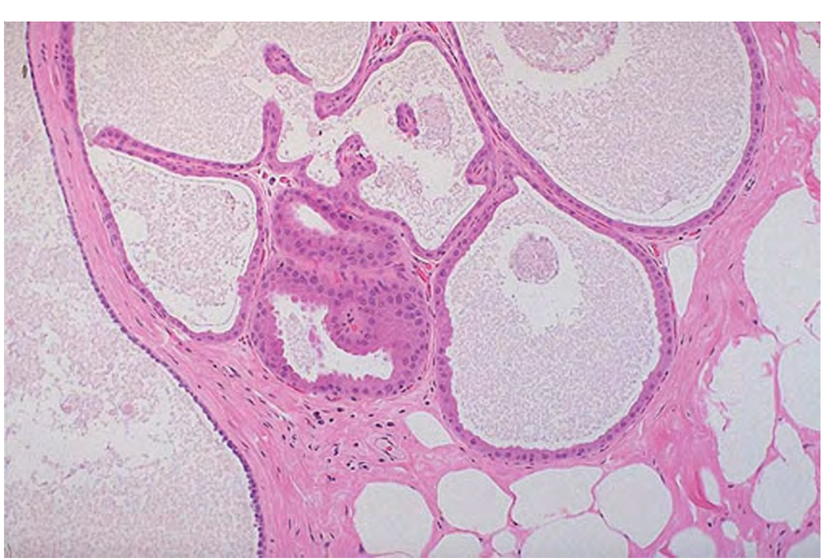
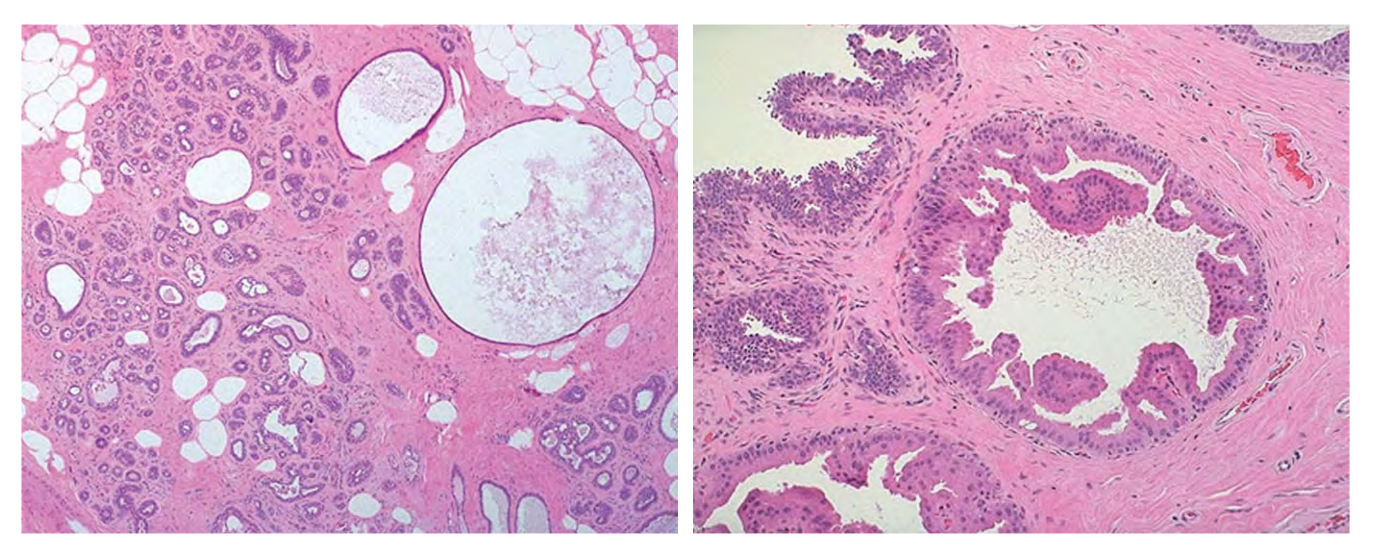


FIGURA 14-15 Cambios fibroquísticos, vista microscópica

Desde el punto de vista histológico, los cambios fibroquísticos de la mama se caracterizan por conductos irregulares con dilatación quística y fibrosis de la estroma interpuesta. Los quistes se hallan revestidos por células cuboideas o cilíndricas, uniformes y de aspecto benigno. Se trata de cambios «no proliferativos». Los cambios fibroquísticos son responsables de la mayoría de los nódulos mamarios encontrados en mujeres de edad fecunda, en particular entre los 30 años y la menopausia.



FIGURAS 14-16 y 14-17 Cambios fibroquísticos, vista microscópica

Aquí se ven cambios fibroquísticos adicionales. Obsérvese, en la ilustración izquierda, el tamaño irregular de los conductos y los lobulillos. Hay cambios apocrinos prominentes (citoplasma rosado abundante) en las células cilíndricas que revisten el quiste de la ilustración derecha. Estos cambios son benignos.

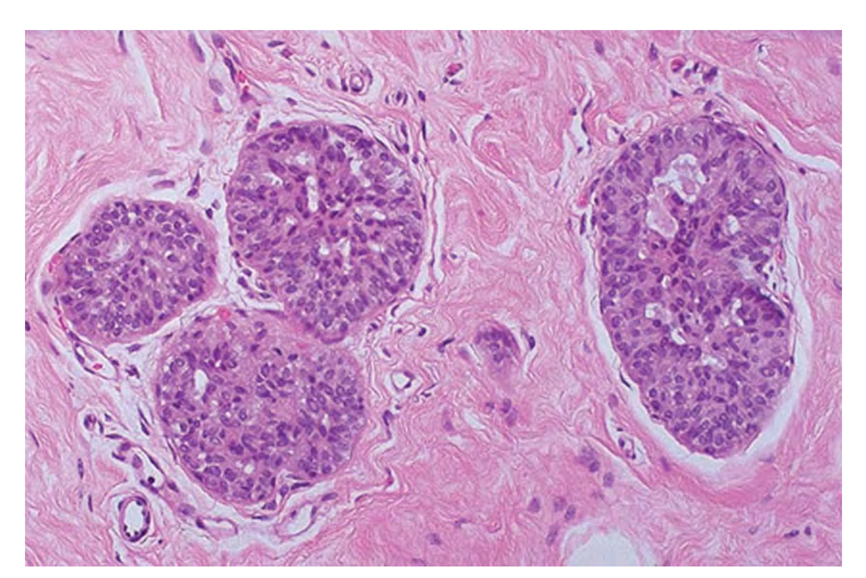


FIGURA 14-18 Hiperplasia epitelial, vista microscópica

La mastopatía proliferativa incluye la hiperplasia ductal florida que aquí se muestra. Este proceso puede darse en áreas de cambios fibroquísticos. Las células epiteliales forman múltiples capas y rellenan y expanden los conductos o los acinos. Sin embargo, no hay atipia de las células epiteliales. Existe un riesgo ligeramente aumentado (de 1,5 a 2 veces el normal) de desarrollar carcinoma de mama cuando están presentes estos cambios (más de cuatro capas de células epiteliales).

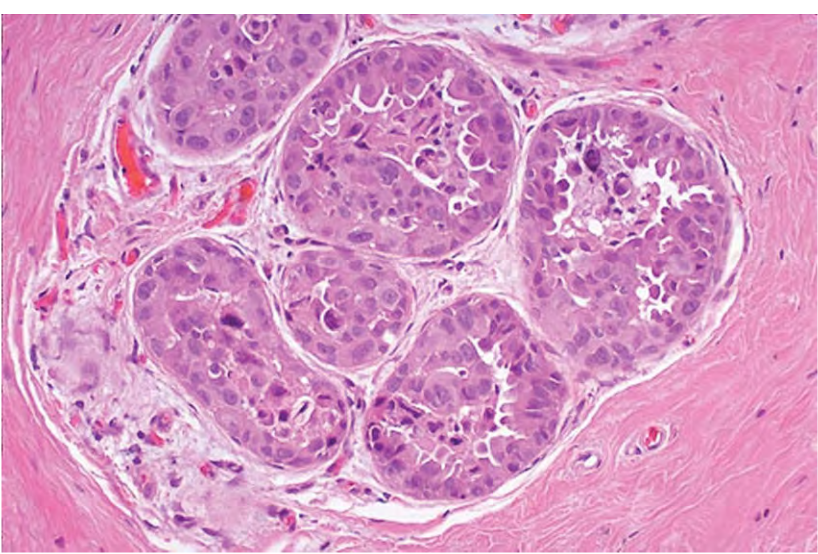


FIGURA 14-19 Hiperplasia ductal atípica, vista microscópica

Este agregado de estructuras ductulares, con proliferación irregular de células epiteliales variables en forma y tamaño, es indicativo de mastopatía proliferativa con atipia. Algunas células epiteliales posen núcleos aumentados de tamaño y levemente hipercromáticos. Estos cambios atípicos se asocian a un riesgo aumentado de desarrollo posterior de malignidad, aunque la hiperplasia ductal atípica en sí misma no es aún maligna. La hiperplasia ductal atípica se mantiene confinada a los conductos y se parece mucho al carcinoma ductal *in situ* (DCIS) o al carcinoma lobulillar *in situ* (LCIS). Sin embargo, la hiperplasia ductal atípica no ocupa la totalidad de los espacios ductales y carece del monomorfismo que caracteriza al carcinoma *in situ*.

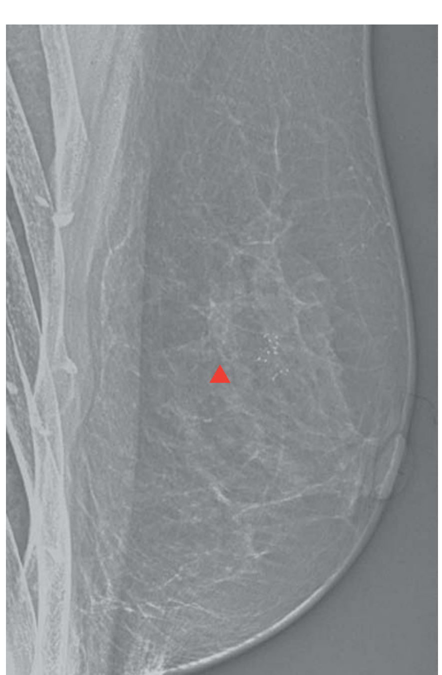


FIGURA 14-20 Hiperplasia ductal atípica, mamografía

En esta mamografía se observa un área densa sospechosa (▲), con microcalcificaciones que podrían estar asociadas a carcinoma, mastopatía proliferativa o simples cambios fibroquísticos. En la biopsia se comprobó que esta lesión consistía en cambios fibroquísticos junto con hiperplasia ductal atípica. Pueden verse microcalcificaciones en las lesiones benignas o malignas de la mama. No hay criterios patognomónicos en los estudios radiológicos que definan la benignidad o la malignidad de las lesiones de la mama, pero la radiología sirve para confirmar la presencia y extensión de las lesiones palpables, encontrar lesiones no palpables en el contexto del cribado de las enfermedades mamarias y proporcionar un índice de sospecha de la naturaleza de las lesiones para determinar qué estudios hacer a continuación.

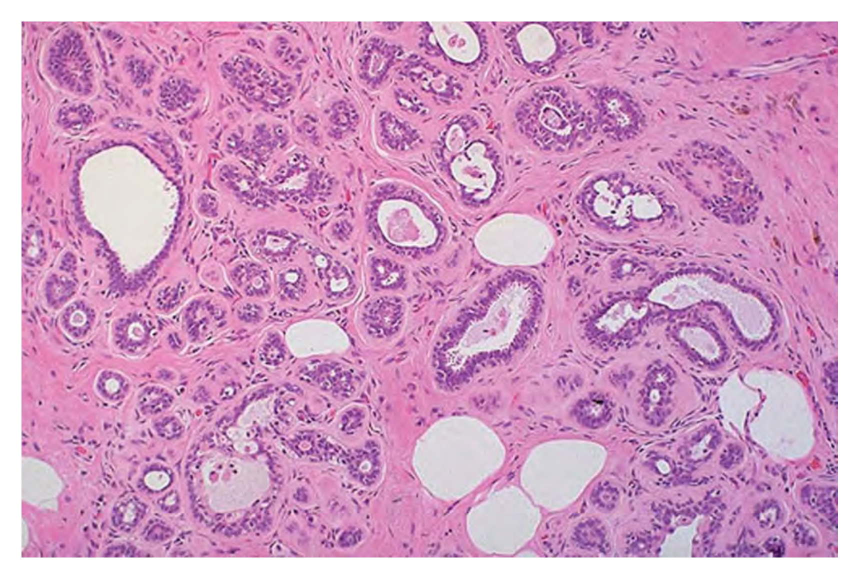


FIGURA 14-21 Adenosis esclerosante, vista microscópica

Esta proliferación de pequeños conductos en una estroma fibrosa es propia de la adenosis esclerosante, que es una mastopatía proliferativa que con frecuencia se asocia a cambios fibroquísticos. Aunque no se vean aquí, las calcificaciones pueden ser numerosas. El número de acinos por ducto terminal es más del doble del que se encuentra en los lóbulos normales. Esta lesión puede producir una masa palpable, firme e irregular. Aunque sea benigna, el aspecto macroscópico y mamográfico puede imitar al carcinoma, y puede ser difícil de distinguir del carcinoma en la biopsia intraoperatoria.

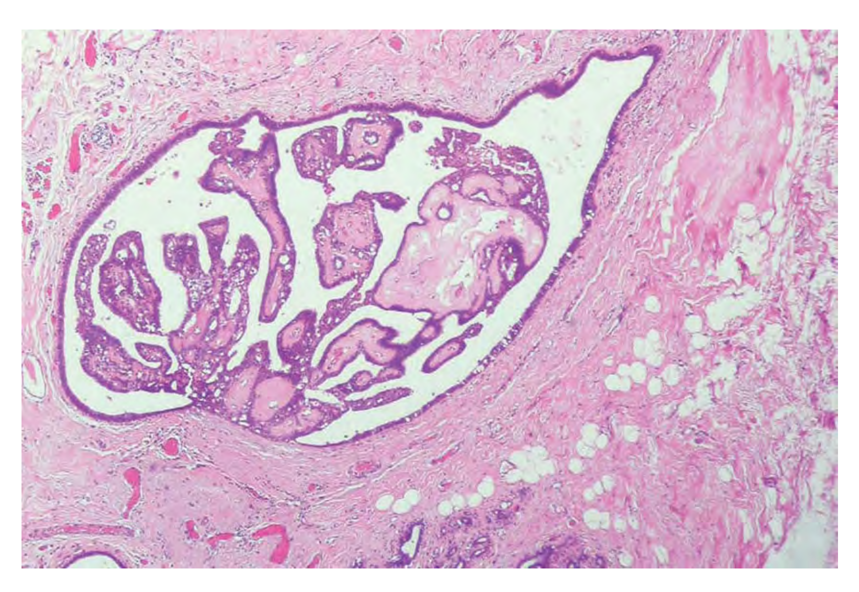


FIGURA 14-22 Papiloma intraductal, vista microscópica

Aquí se muestra un pequeño papiloma intraductal en un conducto mamario que, de forma característica, es uno de los conductos galactóforos principales situados bajo la aréola, por lo que puede palparse un bulto. Obsérvese que las células epiteliales no tienen atipia y que los ejes fibrovasculares ramificados del papiloma contienen una estroma colágena rosada. Puede haber cambios proliferativos y no proliferativos asociados. El papiloma intraductal puede causar secreción serosa o sanguinolenta por el pezón o provocar la retracción de éste. El papiloma se asocia a un cierto riesgo (de 1,5 a 2 veces el normal) de carcinoma.

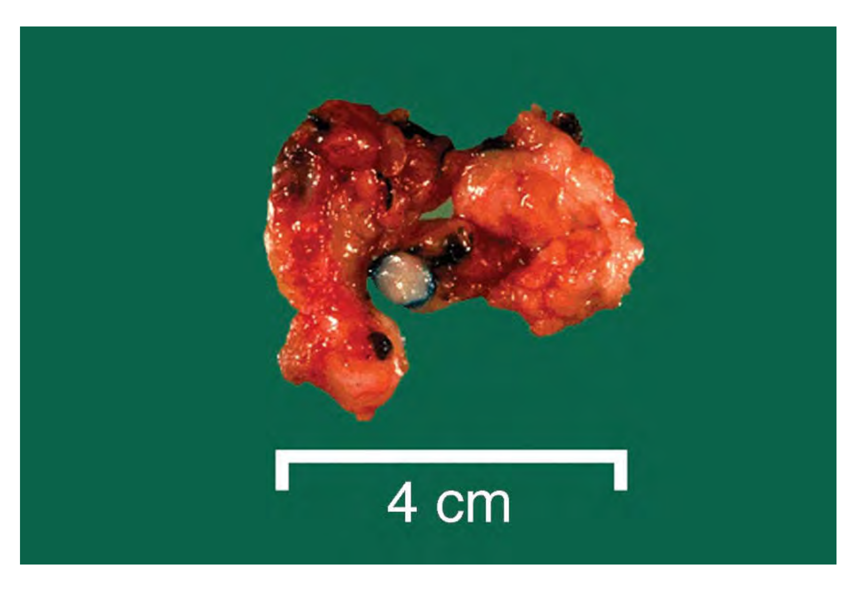


FIGURA 14-23 Fibroadenoma, vista macroscópica

Esta masa bien circunscrita procede de la resección quirúrgica de una pequeña lesión de la mama. En la exploración física era firme y elástica y podía desplazarse. El colorante azul presente alrededor del fibroadenoma se utilizó para identificar la lesión durante la localización radiológica con aguja, de modo que el cirujano pudiese encontrar esta pequeña masa en el tejido mamario. Los fibroadenomas son causa frecuente de nódulos mamarios y son el tumor mamario benigno más frecuente en las mujeres. En los años de fecundidad pueden aumentar gradualmente de tamaño, para luego regresar después de la menopausia. Durante los ciclos menstruales pueden causar dolor al aumentar de tamaño, de forma transitoria, en respuesta a la concentración creciente de estrógenos.

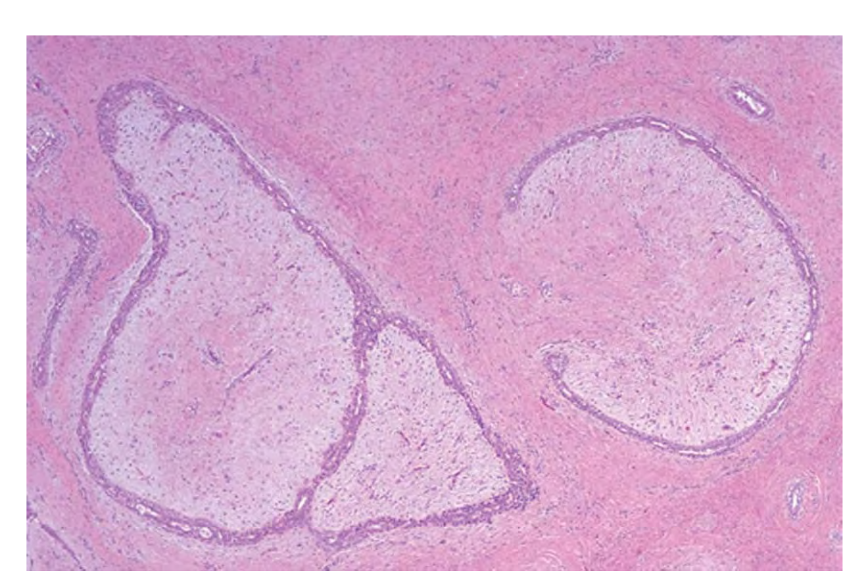


FIGURA 14-24 Fibroadenoma, vista microscópica

Esta masa sólida se compone de una estroma fibroblástica proliferativa en la cual hay conductos alargados y comprimidos, revestidos por epitelio cuboideo de aspecto benigno. Estas lesiones se suelen presentar en mujeres jóvenes como un nódulo mamario. Son masas palpables, bien delimitadas, firmes, elásticas y desplazables. Tras la menopausia, se hacen más densas y pueden calcificarse. Algunos fibroadenomas son verdaderas neoplasias, mientras que otros representan proliferaciones policlonales.



FIGURA 14-25 Tumor filodes, vista microscópica

El tumor filodes de la mama se origina en la estroma interlobulillar, pero, a diferencia de los fibroadenomas, no es frecuente y suele tener un tamaño mucho mayor. Los tumores filodes son neoplasias de bajo grado que rara vez metastatizan, pero pueden recidivar localmente tras la escisión. Desde el punto de vista microscópico, son más celulares que los fibroadenomas. Las proyecciones de estroma entre los conductos crean el patrón en forma de hojas que da nombre a este tumor (de la palabra griega *filodes*, que significa «con aspecto de hojas»).

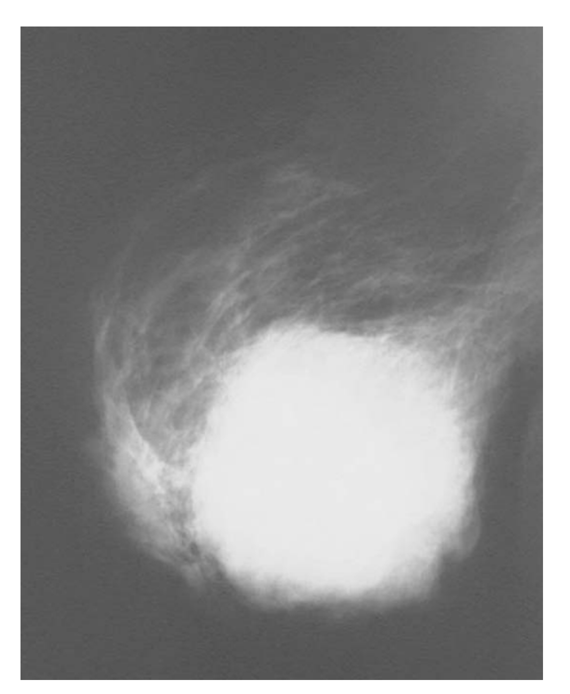


FIGURA 14-26 Tumor filodes, mamografía

En esta mamografía se observa una masa brillante, sólida, redondeada, de 10 cm de diámetro, que es compatible con un tumor filodes. Aún tiene márgenes bien definidos, al igual que el fibroadenoma, pero es mucho mayor. El comportamiento biológico del tumor filodes es difícil de predecir. Pueden recidivar localmente, pero muy raramente son lesiones de alto grado que puedan metastatizar. Estas neoplasias tienden a afectar a mujeres de mayor edad que los fibroadenomas, y se presentan con más frecuencia en la sexta década de la vida.

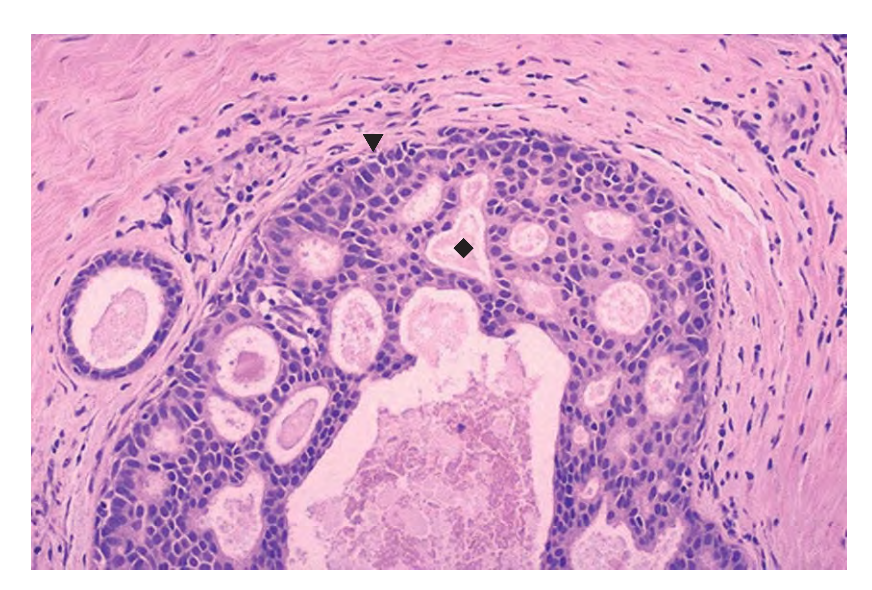


FIGURA 14-27 Carcinoma intraductal, vista microscópica

Aquí se muestra el patrón cribiforme clásico del carcinoma intraductal de la mama. Las células epiteliales neoplásicas en el interior de los conductos son monomorfas, con hipercromasia y pleomorfismo mínimos, pero rodean espacios irregulares bien delimitados (◆), que parecen estar hechos con un cortador de galletas. Esta neoplasia está limitada al conducto, confinada por la membrana basal (▼). El carcinoma intraductal de la mama puede producir un bulto mal definido a la palpación o una densidad irregular en la mamografía, pero también puede ser un hallazgo incidental en la biopsia. La escisión es curativa en más del 95% de los casos.

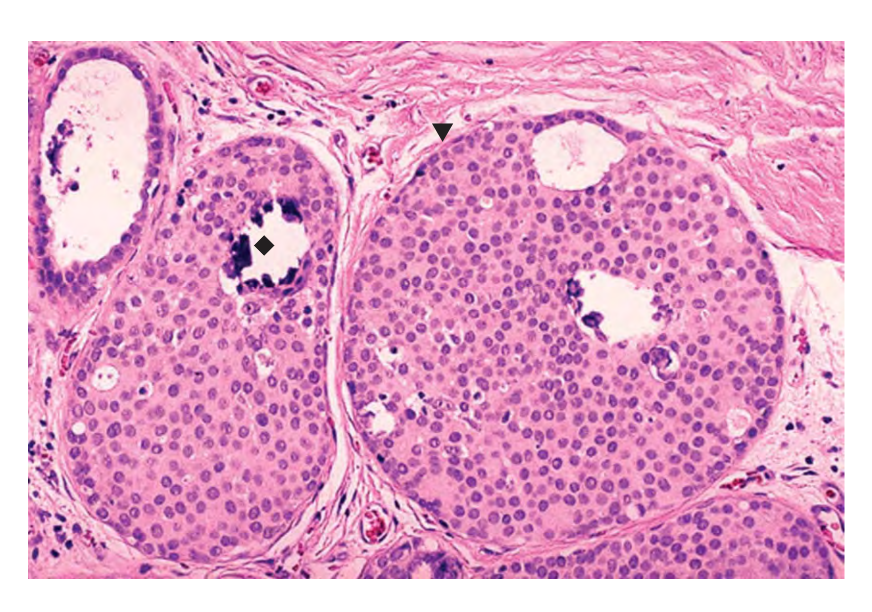


FIGURA 14-28 Carcinoma intraductal, vista microscópica

Este carcinoma intraductal tiene un patrón sólido con células neoplásicas que rellenan y expanden las luces de los conductos, pero están aún dentro de los mismos y no han roto la membrana basal (▼) para penetrar en la estroma adyacente. Obsérvese que los dos grandes conductos en el centro contienen microcalcificaciones (◆), que en esta neoplasia son una forma de calcificación distrófica producida en respuesta a la necrosis focal. Estas microcalcificaciones pueden detectarse en la mamografía. Sin embargo, las microcalcificaciones también pueden aparecer en las lesiones benignas de la mama, como la mastopatía fibroquística y las mastopatías proliferativas. El carcinoma intraductal es responsable de aproximadamente el 15 al 30% de todos los cánceres en las mujeres sometidas a cribado de cáncer de mama.

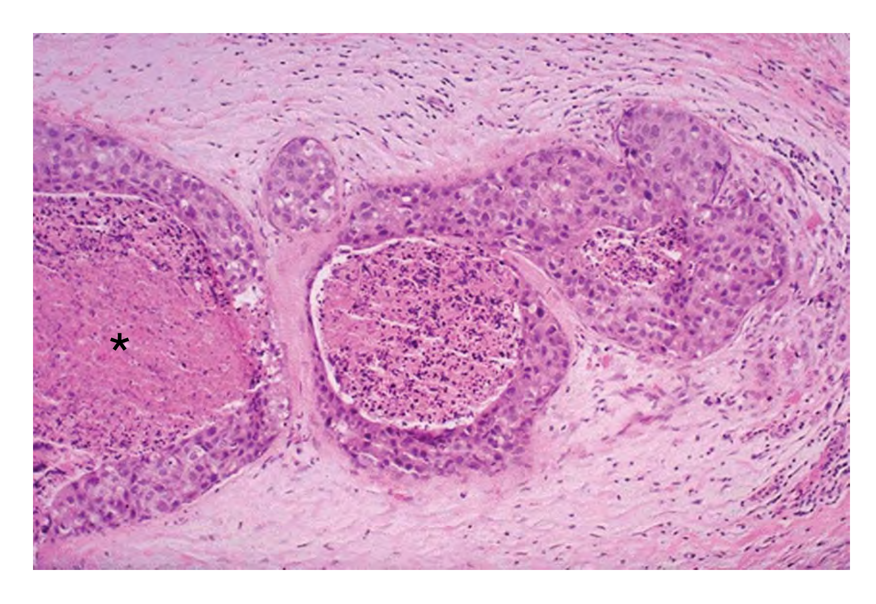


FIGURA 14-29 Comedocarcinoma, vista microscópica

El patrón de comedocarcinoma del carcinoma intraductal se caracteriza por la presencia de células malignas de alto grado, rápidamente proliferativas. Obsérvese la necrosis central prominente (*) en estos conductos. Hay fibrosis periductal llamativa, con inflamación crónica mínima. Esta necrosis central produce el característico hallazgo macroscópico de la extrusón de material caseoso de los conductos con la presión (como en un comedón). Este patrón no es frecuente, pero en general el pronóstico global de los pacientes con comedocarcinoma es bueno.

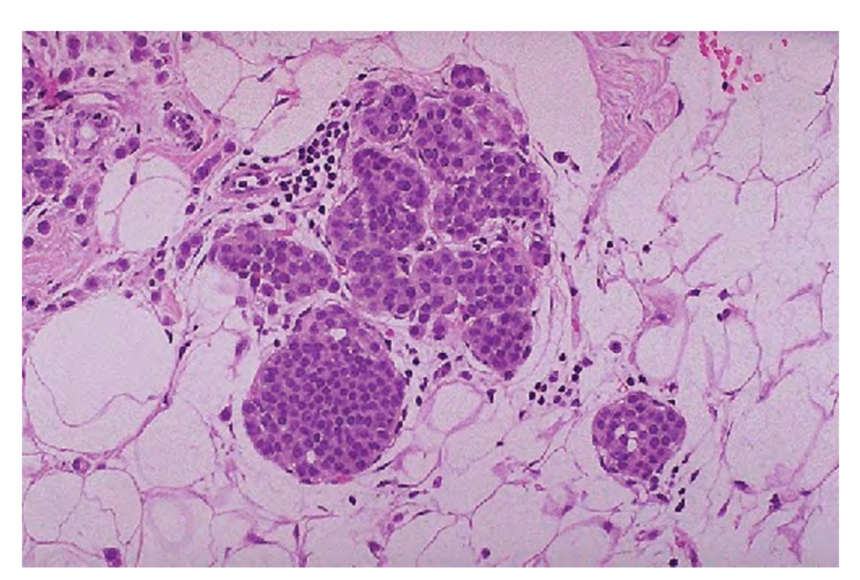


FIGURA 14-30 Carcinoma lobulillar *in situ*, vista microscópica

El LCIS no suele formar una masa palpable o una densidad radiológica, pero con frecuencia es bilateral y multicéntrico. El LCIS, que no forma microcalcificaciones, consiste en la proliferación neoplásica de células epiteliales monomorfas en el interior de los conductos terminales y acinos de la mama. Dichas células epiteliales son pequeñas y redondeadas. Aunque estas lesiones son de bajo grado, hay un riesgo del 25 al 35% de que se desarrolle carcinoma infiltrante en la misma mama o en la opuesta (el riesgo es mayor en la mama ipsolateral). El LCIS constituye del 1 al 6% de todos los carcinomas de la mama.

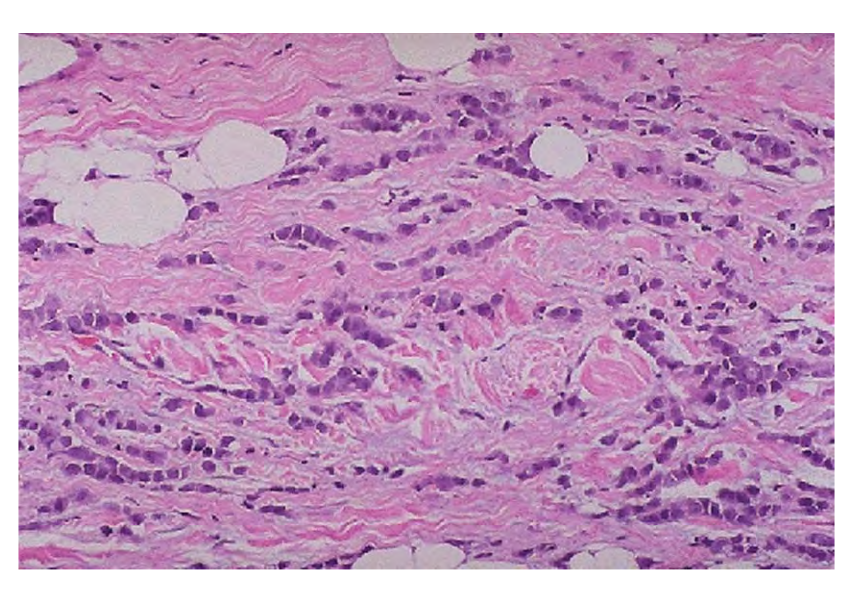


FIGURA 14-31 Carcinoma lobulillar infiltrante, vista microscópica

Esta neoplasia se origina en los conductos terminales de la mama. Aquí se ven, en una estroma fibrosa, las características hileras «en fila india» de las células del carcinoma lobulillar infiltrante. El pleomorfismo de estas células neoplásicas no es pronunciado. Aproximadamente entre el 5 y el 10% de los cánceres de mama son de este tipo. La probabilidad de afectación de la mama opuesta se sitúa en cerca del 20%, y muchas de estas neoplasias tienen un desarrollo multicéntrico en la misma mama.

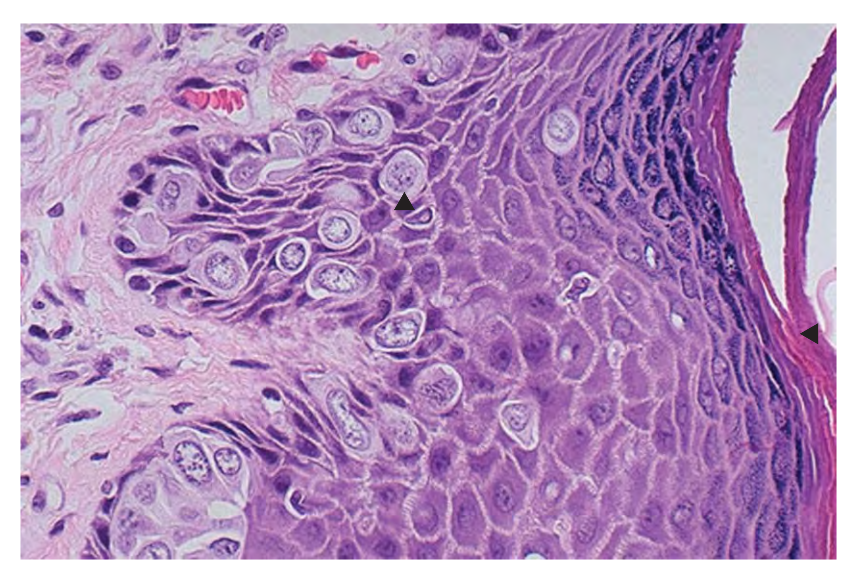


FIGURA 14-32 Enfermedad de Paget de la mama, vista microscópica

Obsérvese la hiperqueratosis (◀) de la piel, que contribuye al aspecto macroscópico rugoso, rojo, descamado y, con frecuencia, ulcerado. Las células de gran tamaño (▲) que infiltran la epidermis representan la extensión intraepitelial de un carcinoma intraductal o un carcinoma ductal infiltrante subyacente. Las grandes células de Paget de la enfermedad de Paget de la mama tienen citoplasma claro abundante y aparecen en la epidermis en solitario o en agregados. Los núcleos de las células de Paget son atípicos y, aunque no se vea aquí, a menudo tienen nucléolos prominentes.



FIGURA 14-33 Carcinoma «inflamatorio», vista macroscópica

En esta pieza de mastectomía se observan los hallazgos macroscópicos de un carcinoma «inflamatorio» de la mama. No se trata de un tipo histológico específico de cáncer de mama; el término más bien implica invasión de los vasos linfáticos de la dermis por algún tipo de carcinoma de mama subyacente (en general, un carcinoma ductal infiltrante). Esta afectación de los vasos linfáticos de la dermis proporciona el aspecto macroscópico de piel engrosada, eritematosa y rugosa que recuerda a la cáscara de una naranja (*peau d'orange* para los francófilos). Puede que no haya una masa subyacente obvia.

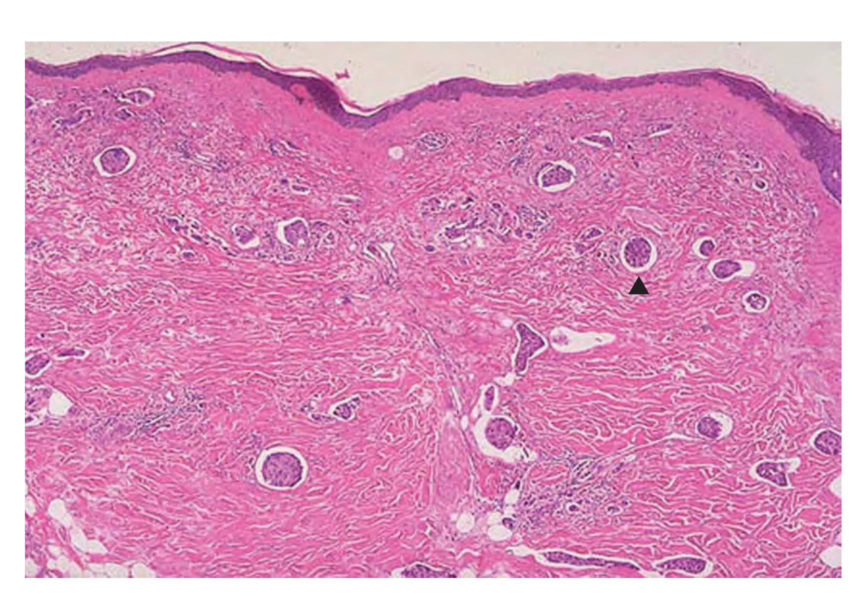


FIGURA 14-34 Carcinoma «inflamatorio», vista microscópica

En la piel que recubre a esta mama se observan espacios linfáticos dérmicos prominentes (▲), llenos de pequeños agregados de células metastásicas procedentes de un carcinoma de mama subyacente. De forma característica, los carcinomas metastatizan en primer lugar a los vasos linfáticos. Los cánceres de mama metastatizan con frecuencia a los ganglios linfáticos axilares y, como parte del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, se puede hacer un muestreo de estos ganglios o resecarlos. A veces se identifican las metástasis en primer lugar, porque el primario está «oculto» y no es detectable en la exploración física o radiológica.

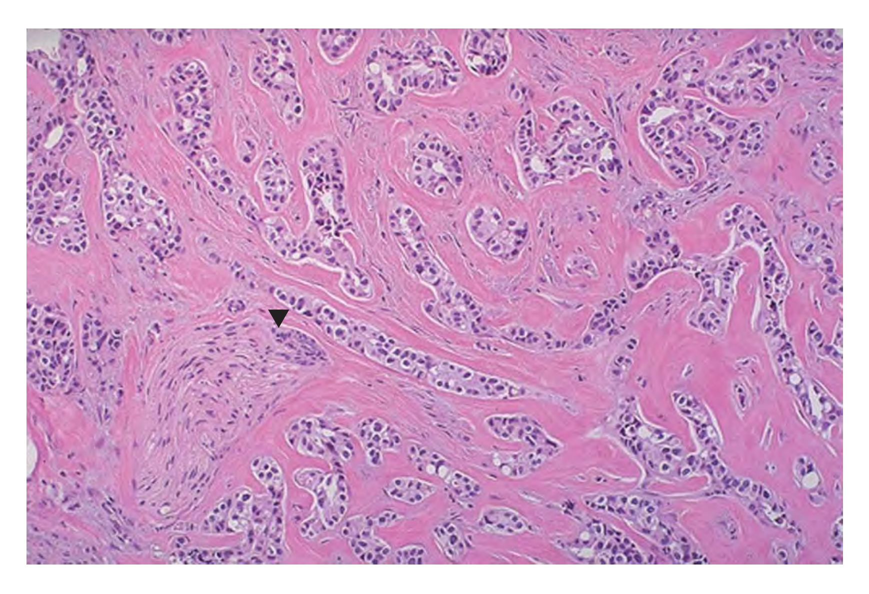
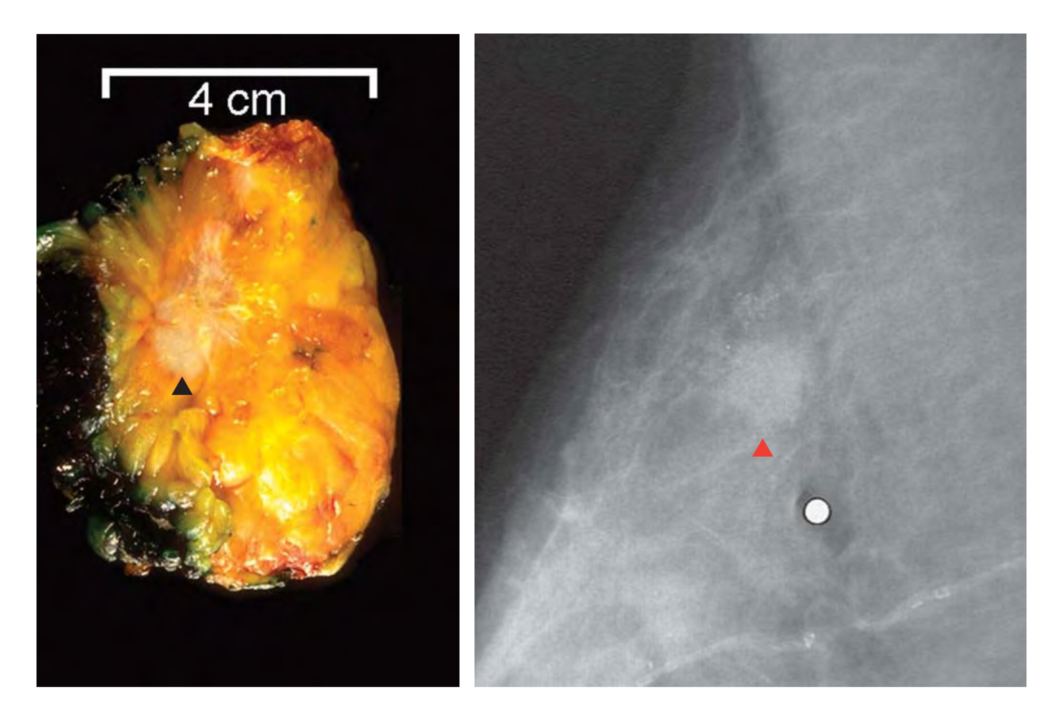


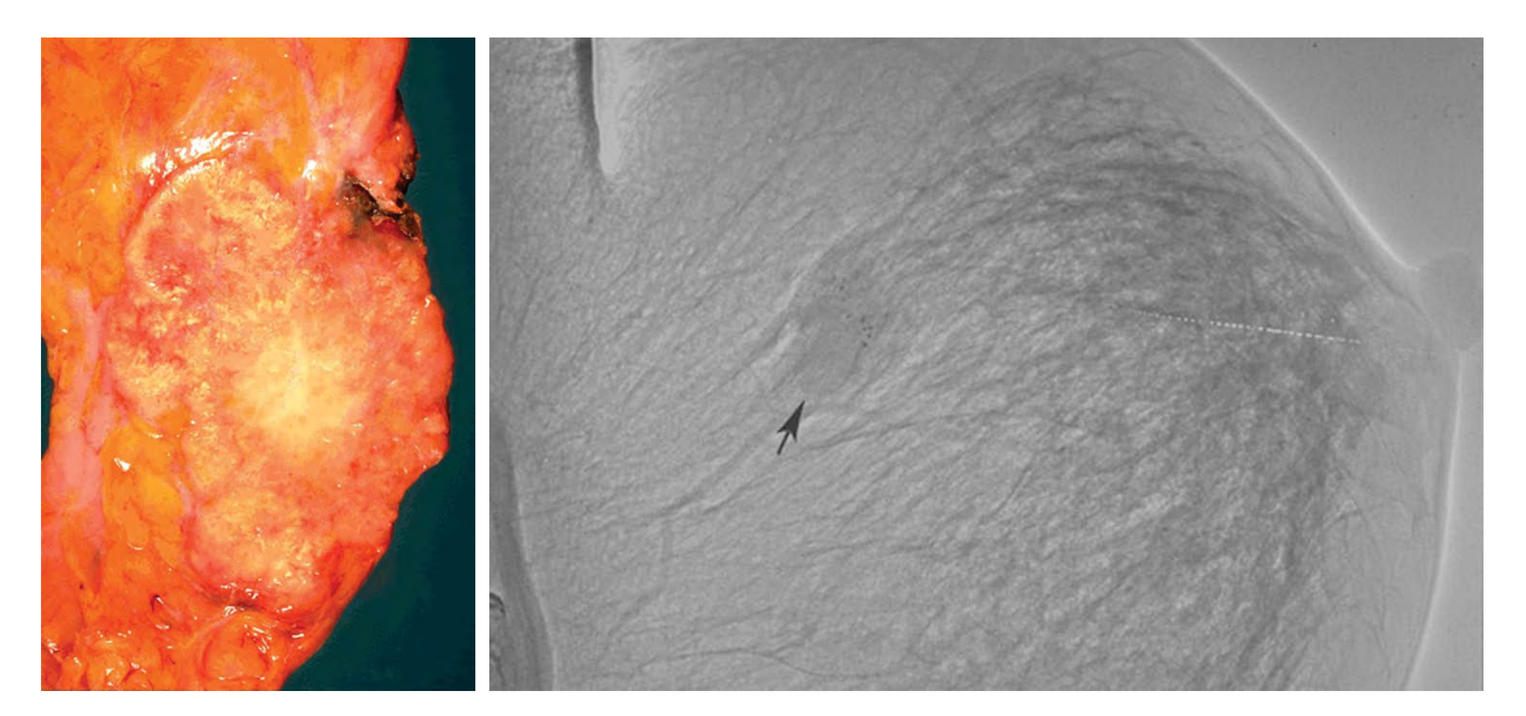
FIGURA 14-35 Carcinoma ductal infiltrante, vista microscópica

Obsérvense los pequeños nidos y los regueros infiltrantes de células neoplásicas con bandas prominentes de colágeno entre las mismas en este carcinoma ductal infiltrante de la mama. Este carcinoma ductal no está confinado a los conductos, sino que infiltra la estroma circundante. A medida que progresa la infiltración, hay un incremento pronunciado de estroma fibrosa densa que confiere al carcinoma ductal infiltrante la característica consistencia dura («carcinoma escirro»). Obsérvese, en la zona inferior izquierda, un nervio rodeado por las células neoplásicas (▼). La invasión perineural es un rasgo frecuente del carcinoma infiltrante y explica el dolor «neoplásico», sordo pero constante.



FIGURAS 14-36 y 14-37 Carcinoma ductal infiltrante, vista macroscópica y mamografía

Obsérvense, en la ilustración izquierda, los márgenes irregulares y la variada superficie de corte de este carcinoma de mama (▲). Esta lesión era firme a la palpación en la exploración física y no se desplazaba libremente. La superficie de corte de la lesión extirpada era arenosa al tacto debido a la desmoplasia y las microcalcificaciones. Los márgenes de la pieza fueron pintados con tinta verde tras la exéresis para ayudar a determinar si el cáncer se extendía a los márgenes una vez hechos los cortes histológicos. En la ilustración derecha, la mamografía pone de manifiesto pequeñas calcificaciones periféricas en la lesión (▲), que es compatible con una neoplasia situada en la zona superior de la imagen, por encima y a la izquierda del punto blanco, que señala la localización del dolor a la palpación.



FIGURAS 14-38 y 14-39 Carcinoma ductal infiltrante, vista macroscópica y mamografía

En la ilustración izquierda se ve una masa irregular que es un carcinoma ductal infiltrante de la mama. El centro es muy firme (escirro) y blanco, a causa de la desmoplasia. Hay áreas de necrosis amarillenta en las porciones de la neoplasia que infiltran la mama y el tejido adiposo circundantes. Estos tumores son muy firmes y no desplazables en la exploración física. En la ilustración derecha, la mamografía pone de manifiesto una masa grande e irregular *(flecha)*.

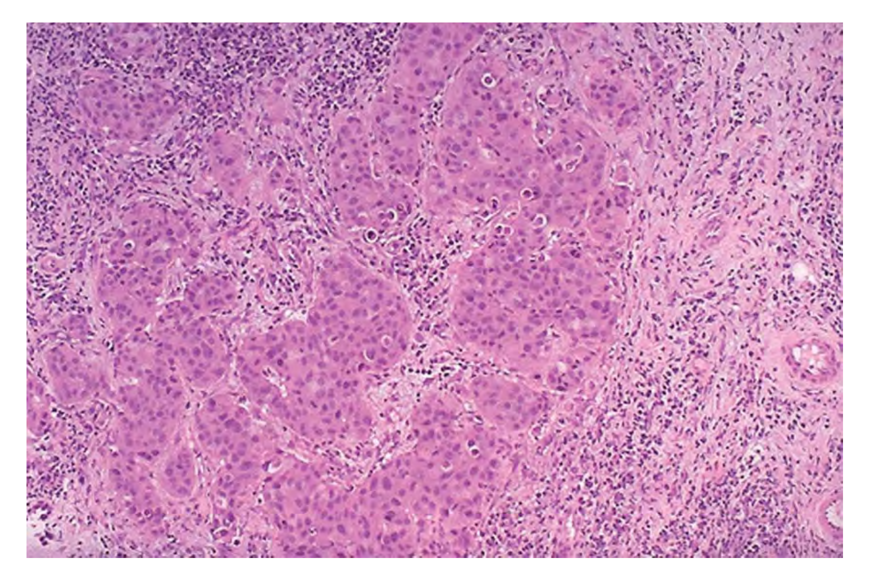


FIGURA 14-40 Carcinoma medular, vista microscópica

Los carcinomas medulares son responsables de menos del 5% de los cánceres de mama. Estos tumores a veces son grandes masas carnosas de hasta 5 cm de diámetro. El carcinoma medular se compone de células con núcleos pleomorfos y nucléolos prominentes. Aunque no se ven aquí, puede haber focos de necrosis y hemorragia. Aquí se muestran, a bajo aumento, sábanas y nidos de células rodeados por una estroma con linfocitos y poca desmoplasia. Algunos de estos tumores se asocian a las mutaciones del gen *BRCA1*. No se observa sobreexpresión de *HER2/neu*. El pronóstico del carcinoma medular es mejor que el del carcinoma ductal infiltrante o el carcinoma lobulillar infiltrante.

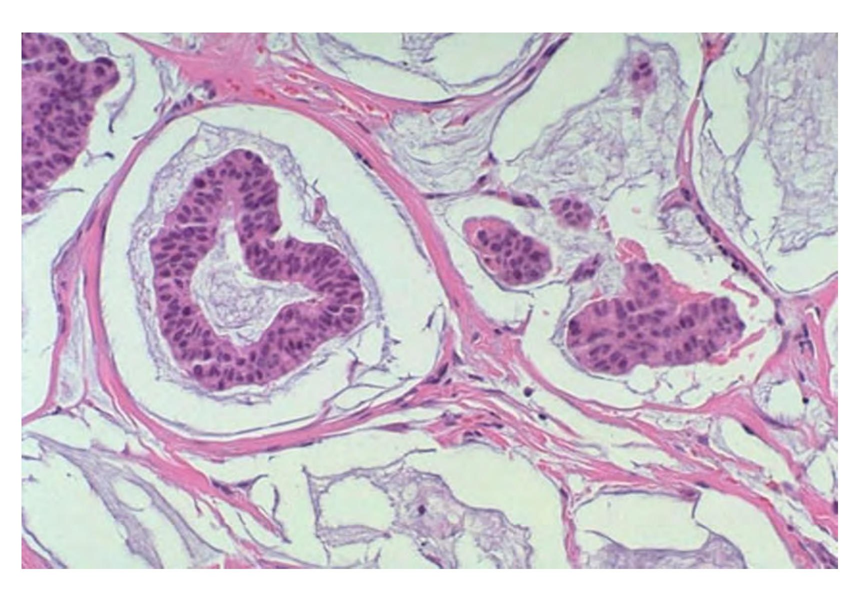


FIGURA 14-41 Carcinoma coloide, vista microscópica

Esta variante de cáncer de mama se conoce como carcinoma *coloide* o *mucinoso*. Obsérvese la abundante mucina azulada. Las células del carcinoma parecen estar flotando en la mucina. Esta matriz mucinosa proporciona al tumor una consistencia blanda y una coloración entre gris y azulada. Algunos de estos tumores se asocian a las mutaciones del gen *BRCA1*. Esta variante tiende a afectar a las mujeres de más edad, en las que da lugar a una masa pequeña y circunscrita. Es de crecimiento lento y, si constituye el patrón histológico predominante de un cáncer de mama, el pronóstico es mejor que el de los carcinomas infiltrantes no mucinosos.

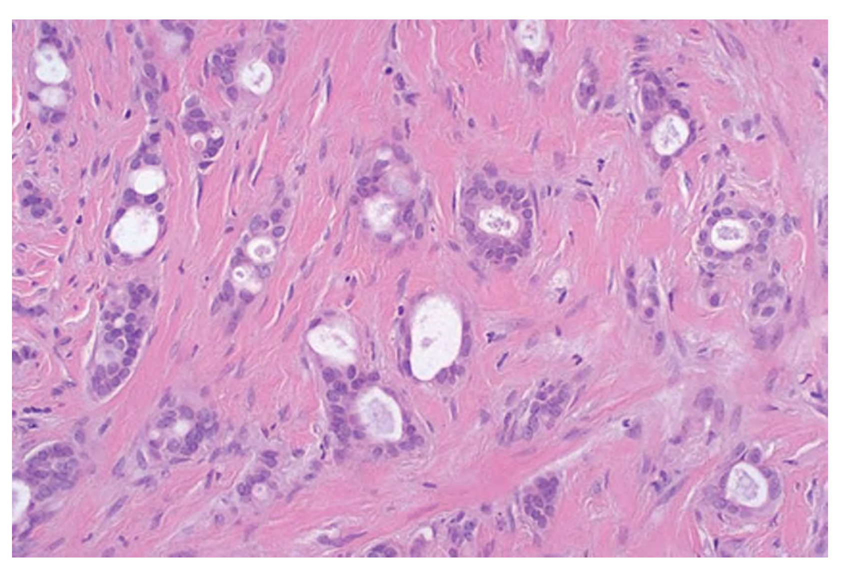


FIGURA 14-42 Carcinoma tubular, vista microscópica

Esta variante de cáncer de mama es responsable de sólo aproximadamente el 2% de todos los casos. Estos cánceres tienden a ser pequeños y a menudo se detectan sólo en la mamografía. Las células neoplásicas, bien diferenciadas y de forma cuboidea, forman una sola capa en el interior de conductos de pequeño tamaño que tienen forma de lágrima y se encuentran ampliamente dispersos en la estroma fibrosa. Debido a la naturaleza bien diferenciada de las células y a la menor edad promedio al inicio (quinta década), el pronóstico suele ser mejor que el del carcinoma intraductal, a pesar de que la multifocalidad y la bilateralidad son más frecuentes en el carcinoma tubular.

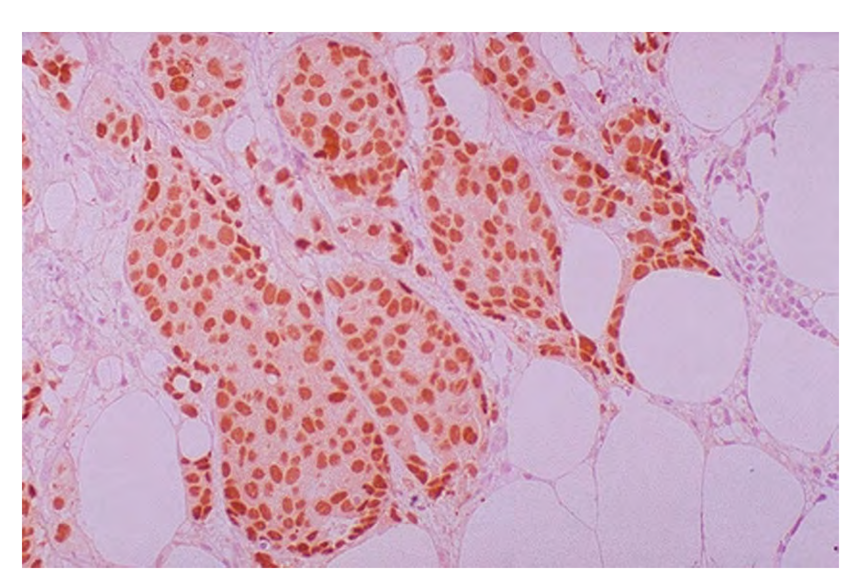


FIGURA 14-43 Carcinoma de mama positivo para los receptores de estrógenos, vista microscópica

Las células de este carcinoma de mama son muy positivas para los receptores de estrógenos en esta tinción de inmunoperoxidasa. La positividad para los receptores de estrógenos a menudo se correlaciona con un mejor pronóstico, ya que las células neoplásicas positivas están mejor diferenciadas y responden mejor a la manipulación hormonal con fármacos como el tamoxifeno. Como aquí se muestra, el uso de la técnica de la inmunoperoxidasa permite la determinación del grado de positividad para los receptores de estrógenos en los núcleos de las células neoplásicas, sin interferencia de otras células.

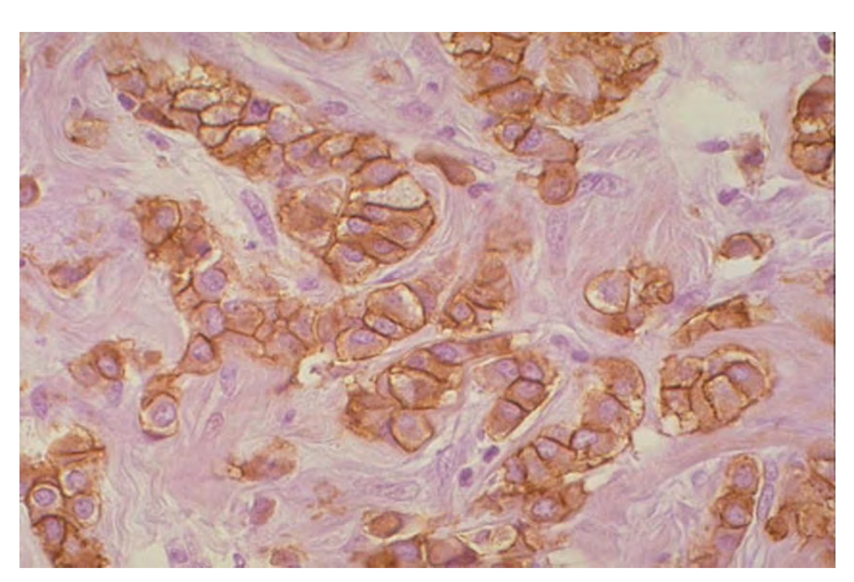


FIGURA 14-44 Carcinoma de mama positivo para *HER2*, vista microscópica

Se muestra una tinción de inmunoperoxidasa positiva para el producto del gen *C-erb B-2 (HER2/neu)* en un carcinoma de mama. Obsérvese la tinción de membrana de las células neoplásicas con anticuerpos dirigidos contra el producto del gen *HER2* (las células normales no sintetizan este producto). Este gen codifica un receptor del factor de crecimiento epitelial, que está localizado en la membrana plasmática y estimula la proliferación celular. Hay una correlación entre la positividad para *HER2* y el grado nuclear alto y la aneuploidía. El fármaco trastuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra las células neoplásicas positivas para *HER2*.

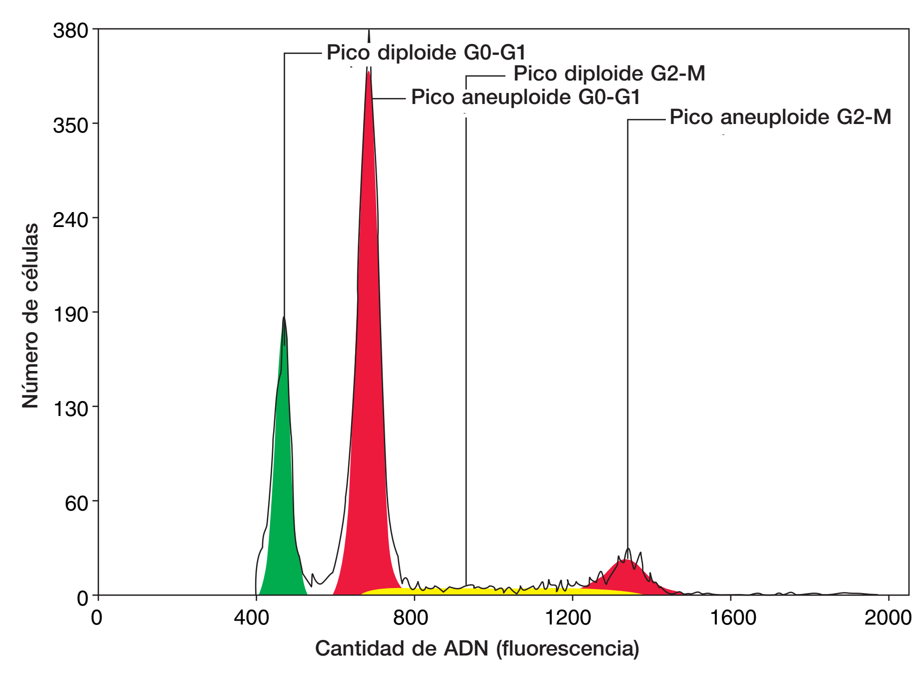


FIGURA 14-45 Carcinoma de mama, citometría de flujo

La citometría de flujo, realizada en células obtenidas mediante aspiración con aguja fina, biopsia escisional o resección de un cáncer de mama, puede utilizarse para determinar las características del contenido de ADN. La presencia de un índice proliferativo aumentado (fase S elevada) y aneuploidía, como se muestra en el patrón de citometría de flujo de este carcinoma de mama, sugiere un peor pronóstico.

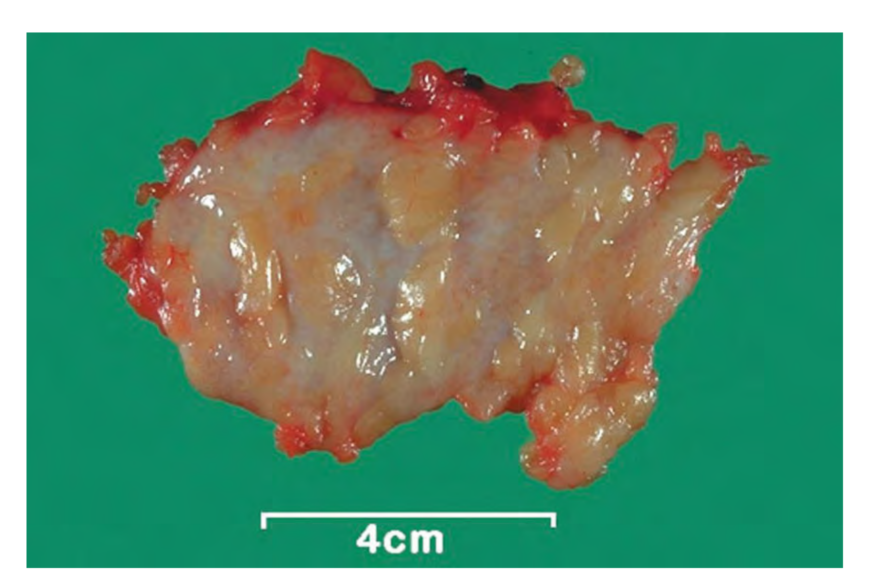


FIGURA 14-46 Ginecomastia, vista macroscópica

El aumento de la cantidad de tejido mamario en el varón se conoce como *ginecomastia*. Este proceso es infrecuente. En los varones puberales puede ser idiopática y resolverse de forma espontánea, o persistir y requerir la escisión quirúrgica, como en este caso. En los hombres de más edad, está producida por hiperestrogenismo y puede asociarse a cirrosis hepática (por disminución del aclaramiento hepático de sustancias estrogénicas), agentes farmacológicos, síndrome de Klinefelter (47, XXY) o neoplasias como el tumor de células de Leydig del testículo.

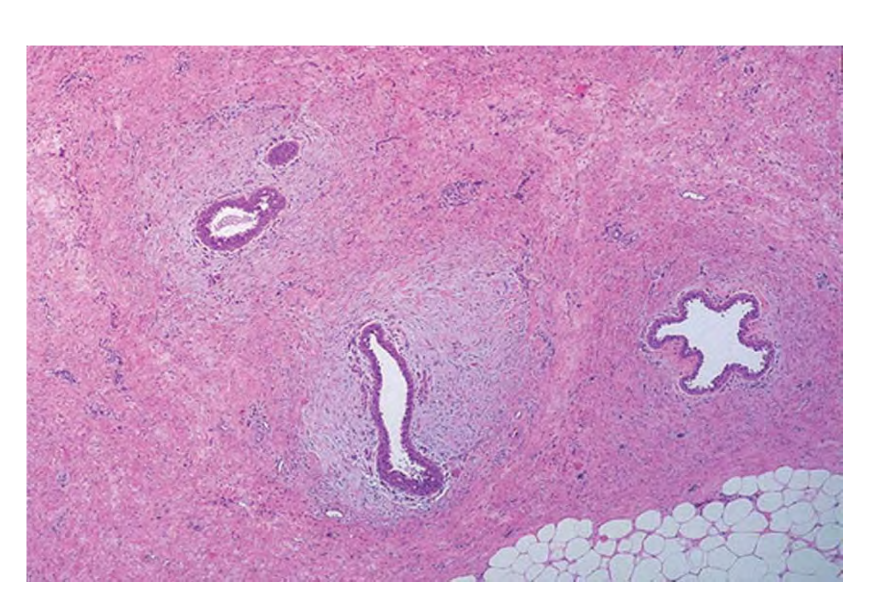


FIGURA 14-47 Ginecomastia, vista microscópica

La pequeña cantidad de tejido mamario normalmente presente en el varón consiste en tan sólo algunos conductos, sin lobulillos, y una estroma fibrosa. En la ginecomastia hay aumento de este tejido estromal y ductular y puede haber hiperplasia ductal o edema periductular prominente, como en este caso. Sin embargo, no hay formación de lobulillos. La ginecomastia puede ser unilateral o bilateral.

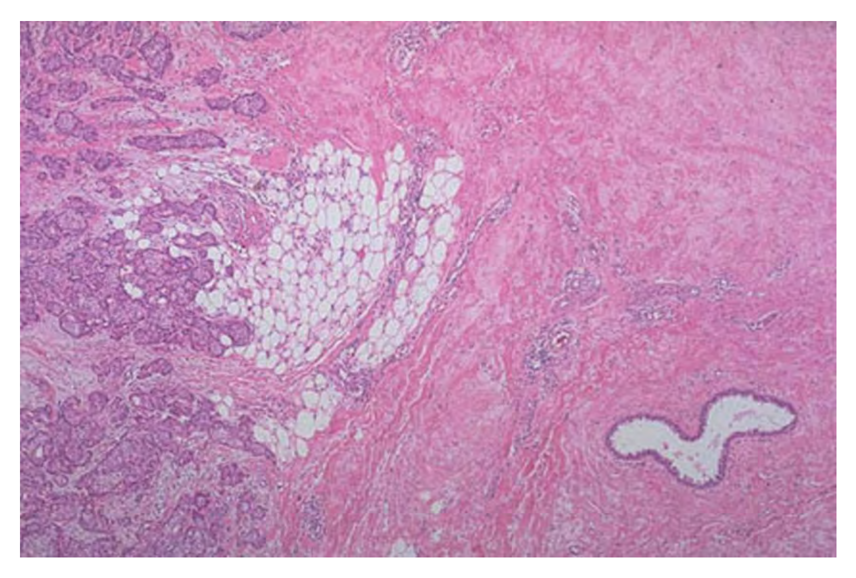


FIGURA 14-48 Carcinoma de mama en el varón, vista microscópica

Los cánceres de mama en los varones son mucho menos frecuentes que en las mujeres, quizás en una proporción de 100:1. La mayoría son masas subareolares con secreción por el pezón, que afectan a hombres de edad avanzada y se han extendido a las estructuras contiguas, lo que hace que tengan un estadio alto cuando se diagnostican. Algunos están relacionados con mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Para el cribado y el diagnóstico pueden utilizarse las mismas técnicas diagnósticas que en el cáncer de mama femenino. A la derecha, a bajo aumento, puede verse un conducto en la estroma fibrosa, con la ausencia de lobulillos que es característica de la mama masculina. A la izquierda hay un carcinoma infiltrante. La mayoría de los cánceres de la mama masculina son del tipo ductal infiltrante. Más del 80% son positivos para los receptores de estrógenos.

CAPÍTULO 15



Sistema endocrino

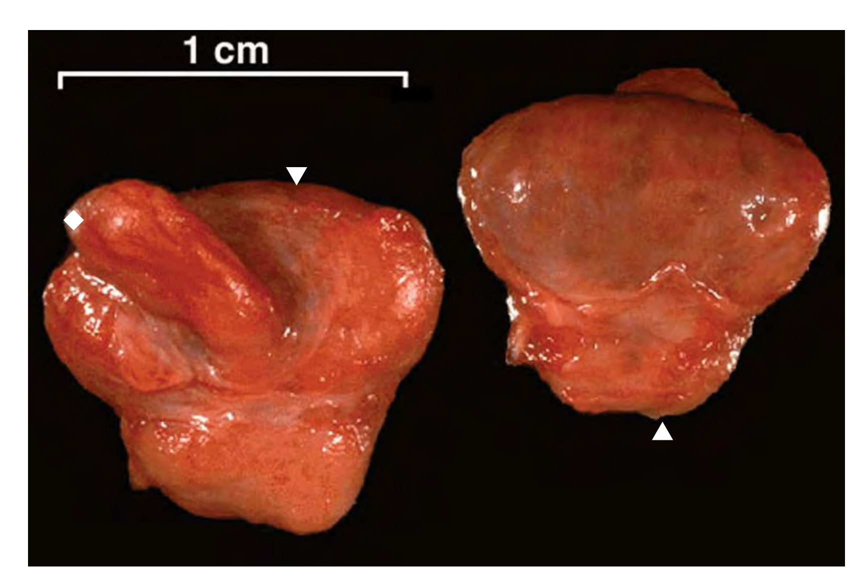


FIGURA 15-1 Hipófisis normal, vista macroscópica

La hipófisis normal del adulto, situada en la silla turca, pesa aproximadamente 1 g. Desde el punto de vista embriológico, la hipófisis anterior (▼) (adenohipófisis) procede de una evaginación superior de la cavidad oral denominada *bolsa de Rathke*. La hipófisis posterior (▲) (neurohipófisis) procede del diencéfalo y consiste en células gliales modificadas (pituicitos) y sus axones que descienden por el tallo hipofisario (◆) (visto aquí desde arriba) desde los núcleos hipotalámicos supraóptico y paraventricular. La adenohipófisis tiene un riego sanguíneo dual, con un sistema portal hipofisario y pequeñas arterias perforantes. A la derecha se muestra la hipófisis vista por su cara inferior, con la neurohipófisis situada abajo.

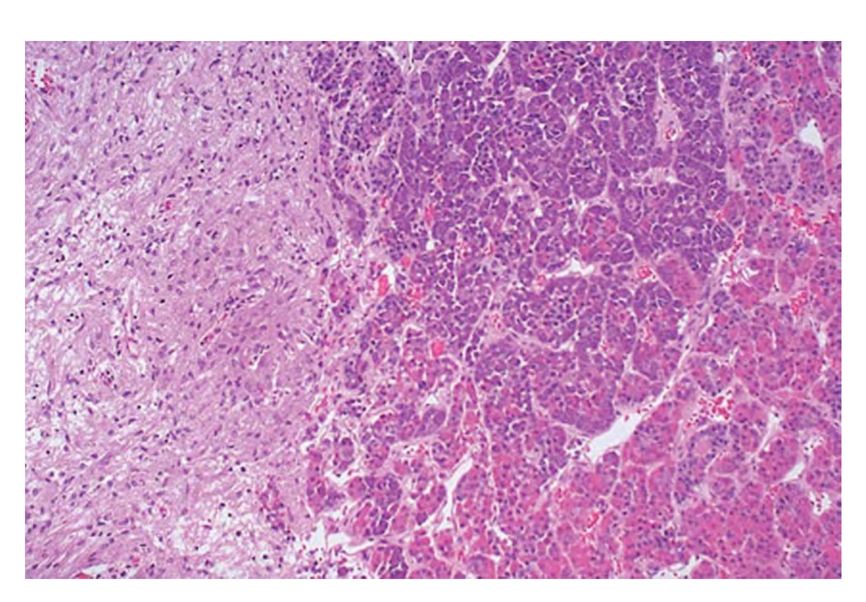


FIGURA 15-2 Hipófisis normal, vista microscópica

A la izquierda se ve la neurohipófisis, que recuerda al tejido neural porque se compone de células gliales modificadas y de axones de neuronas hipotalámicas. La adenohipófisis, muy vascularizada, está a la derecha. Las hormonas neurohipofisarias oxitocina y vasopresina (hormona antidiurética, o ADH) se sintetizan en el hipotálamo y son transportadas a lo largo de los axones hasta la neurohipófisis, desde donde son liberadas al torrente circulatorio y distribuidas por todo el organismo para actuar sobre las células de los órganos diana.

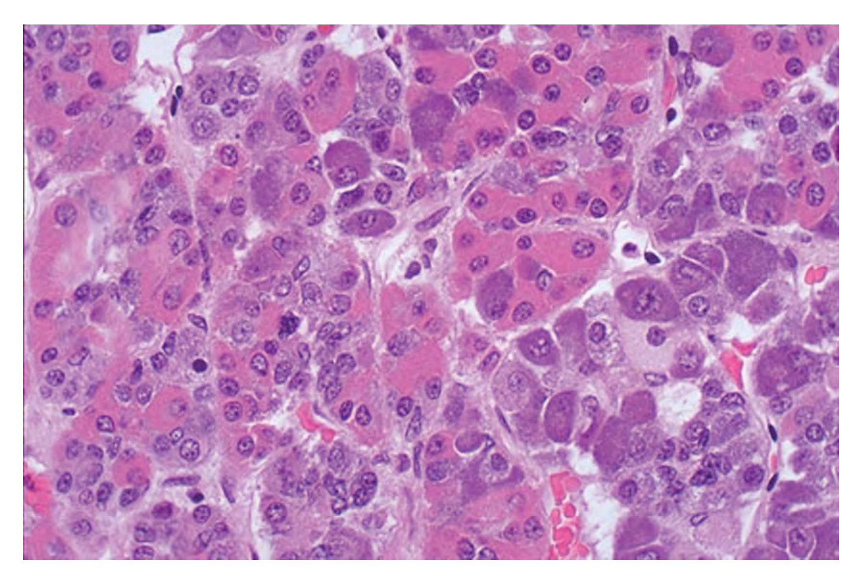


FIGURA 15-3 Hipófisis normal, vista microscópica

En la adenohipófisis pueden verse, a gran aumento, los acidófilos rosados, entre los que se distinguen los lactotropos, productores de prolactina y los somatotropos, productores de somatotropina (GH). Entre los basófilos, de color violeta oscuro, se distinguen los gonadotropos, que producen lutropina (LH) o folitropina (FSH); los tirotropos, que producen la tirotropina (TSH), y los corticotropos, que producen la corticotropina (ACTH). Las células más pálidas son los cromófobos. Como ocurre con todas las glándulas endocrinas, la vascularización es prominente, con abundantes capilares a los que segregar las hormonas para su posterior distribución por todo el organismo. Las secreciones de estas células están bajo el control de los factores liberadores (liberinas) hipotalámicos, que tienen todos una acción positiva, excepto la dopamina, que inhibe a los lactotropos.

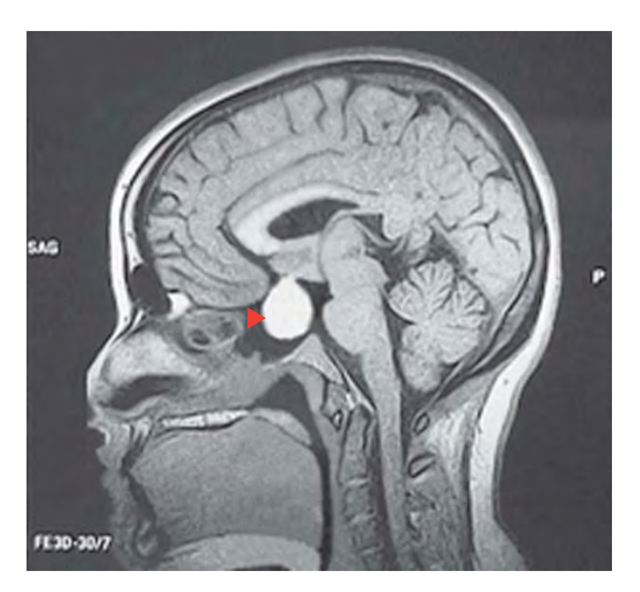


FIGURA 15-4 Macroadenoma de hipófisis, resonancia magnética

En esta RM sagital en T1 se ve un macroadenoma de hipófisis (▶), brillante y mayor de 1 cm. Los adenomas de hipófisis nacen en la adenohipófisis. Pueden ser de células nulas, con efecto de masa pero sin secreción hormonal detectable, o pueden estar compuestos de acidófilos o basófilos que segregan una hormona en exceso (o, con menos frecuencia, varias hormonas). En conjunto, los tipos más frecuentes de adenoma de hipófisis (y sus manifestaciones clínicas) son el prolactinoma (amenorrea-galactorrea en mujeres, disminución de la libido en hombres), adenoma de células nulas, adenoma corticotropo (enfermedad de Cushing), adenoma gonadotropo (hipogonadismo paradójico) y adenoma somatotropo (acromegalia en los adultos y gigantismo en los niños). Aproximadamente el 3% de los adenomas hipofisarios se asocian a neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1).

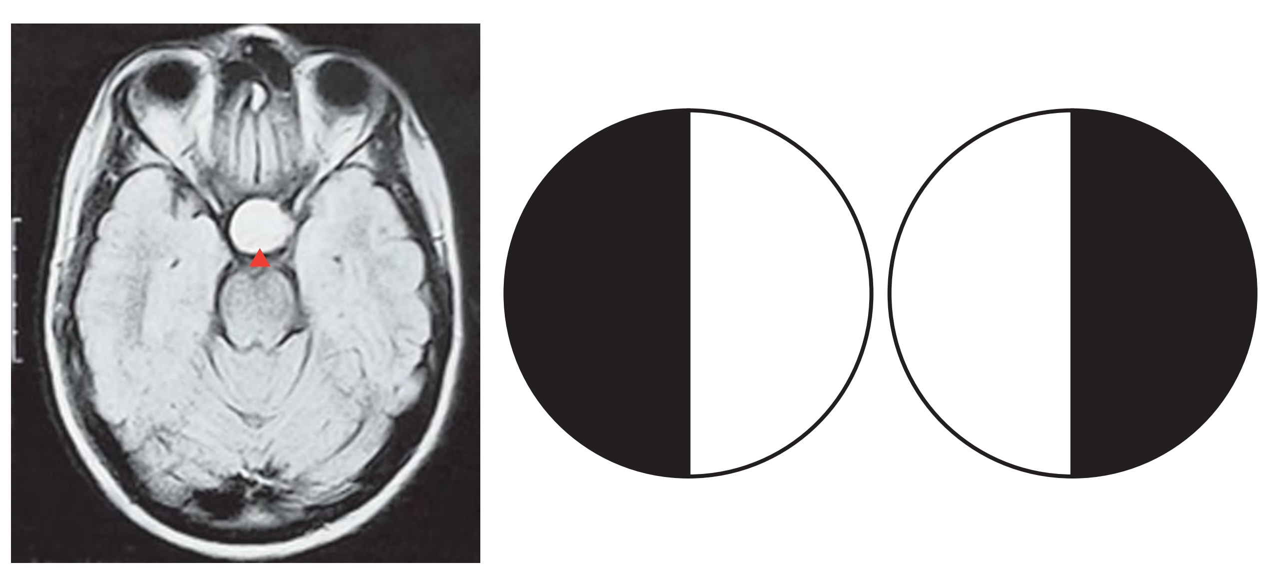


FIGURA 15-5 Macroadenoma de hipófisis, resonancia magnética

En este plano axial de una RM en T1 se observa un macroadenoma hipofisario que proporciona una señal brillante (▲). Los macroadenomas, por su tamaño, pueden erosionar la silla turca y producir cefaleas, comprimir el quiasma óptico y producir defectos de los campos visuales, con más frecuencia hemianopsia bitemporal, como puede verse en el diagrama de la derecha.

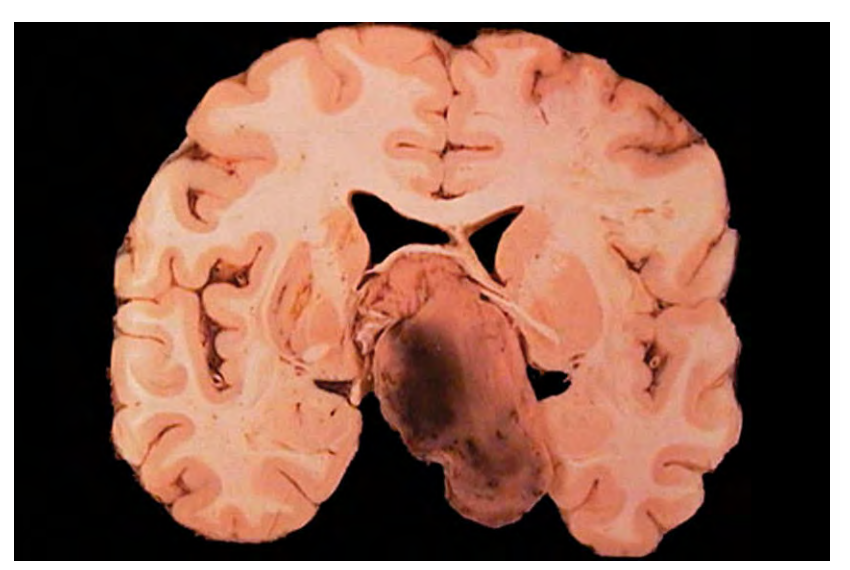


FIGURA 15-6 Macroadenoma de hipófisis, vista macroscópica

Este adenoma hipofisario de gran tamaño (macroadenoma) comprime el sistema ventricular, con la consiguiente elevación de la presión intracraneal y sus síntomas asociados (cefalea, náuseas y vómitos). A veces hay hemorragia aguda en el adenoma y aumenta el efecto de masa. Algunos adenomas hipofisarios tienen mutaciones de *GNAS1*, que provocan la activación de la subunidad α de una proteína G estimuladora. Esto aumenta la producción de adenosina-monofosfato cíclico (AMPc) e induce la proliferación celular. En los adenomas más agresivos, como el que aquí se muestra, también puede haber mutaciones de los genes *RAS* y c-*MYC*.

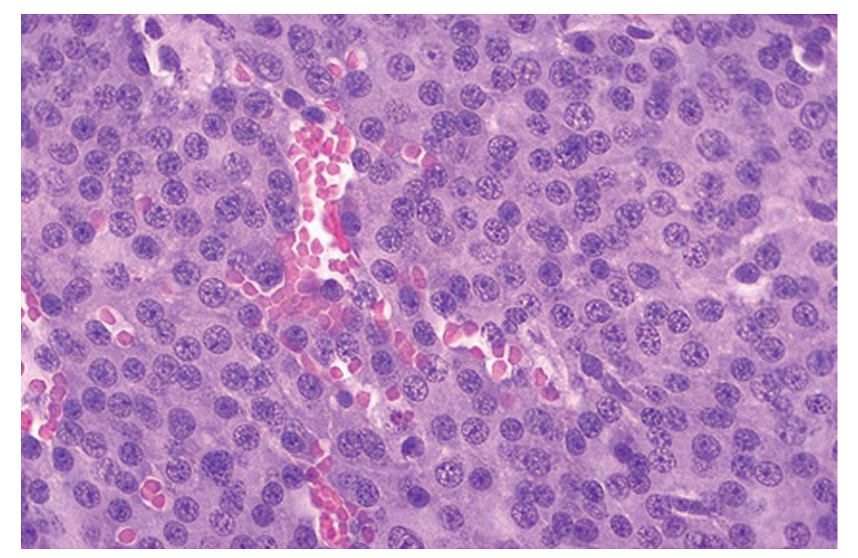


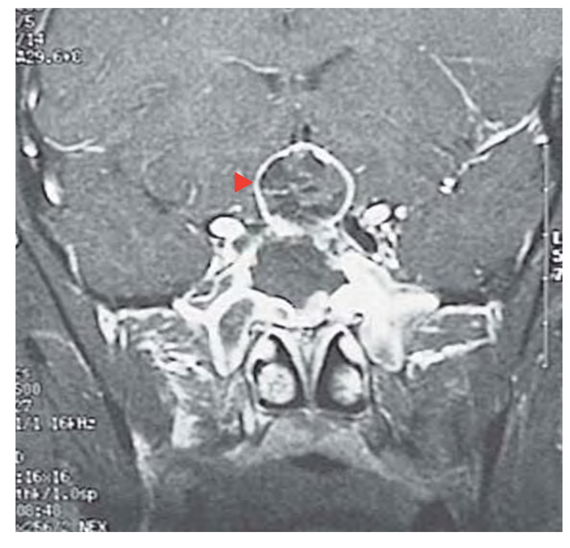
FIGURA 15-7 Adenoma de hipófisis, vista microscópica

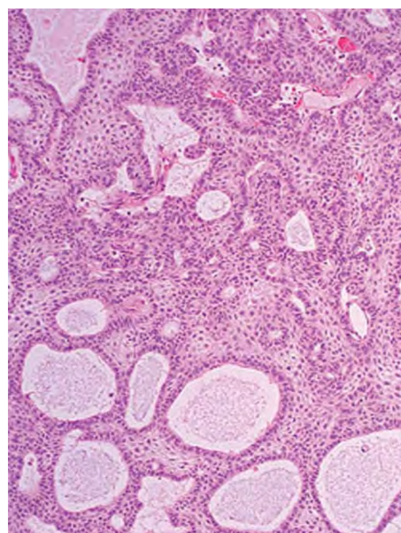
Este adenoma de hipófisis tiene un patrón monótono de células redondeadas y uniformes y canales capilares. El patrón de tinción con hematoxilina-eosina es variable. El adenoma hipofisario más frecuente (25% de los casos) en los adultos segrega prolactina, en tanto que el 20% es de células nulas, que no segregan ninguna hormona, pero que pueden ejercer un efecto de masa, disminuir la función hipofisaria (hipopituitarismo), o incluso provocar un efecto de «sección del tallo hipofisario» e interrumpir la llegada del factor inhibidor de la liberación de prolactina a la adenohipófisis, causando hiperprolactinemia. Los adenomas que segregan somatotropina son muy frecuentes en los niños.

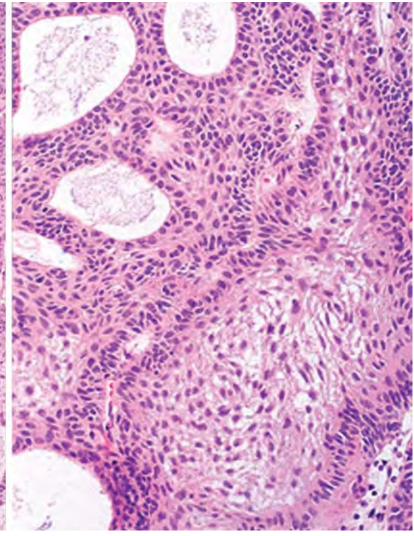


FIGURA 15-8 Síndrome de la silla turca vacía, vista macroscópica

En esta imagen de autopsia se ha extraído el cerebro y se ve la base del cráneo, con la silla turca en el centro. Tan sólo hay un resto aplanado de hipófisis en la base de la silla turca. Con frecuencia esto es consecuencia de la herniación de la aracnoides a través del diafragma de la silla, con atrofia de la hipófisis e hipopituitarismo. Otras causas de hipopituitarismo son el adenoma de células nulas, la necrosis isquémica (síndrome de Sheehan), las intervenciones quirúrgicas y la radioterapia. En los niños, la primera manifestación es la falta de crecimiento, mientras que en los adultos, la falta de gonadotropinas ocasiona la pérdida de los rasgos sexuales secundarios, infertilidad y disminución de la libido. Esto se sigue de hipotiroidismo e hiposuprarrenalismo.







FIGURAS 15-9 y 15-10 Craneofaringioma, resonancia magnética y vista microscópica

En esta RM coronal se observa una masa supraselar expansiva (▶), que se ha originado a partir de restos de la bolsa de Rathke y erosiona las estructuras circundantes. Desde el punto de vista microscópico, hay espacios quísticos y nidos de células escamoides rodeados de células cilíndricas. Aunque son benignas desde el punto de vista histológico, estas neoplasias son difíciles de erradicar debido a su localización y extensión.



FIGURA 15-11 Tiroides normal *in situ*, vista macroscópica

La glándula tiroides tiene una posición anterior a la tráquea. Normalmente tiene un aspecto marrón-rojizo y firme, siendo difícil de palpar en la exploración física. La glándula tiroides normal del adulto pesa entre 10 y 30 g. Comprende el lóbulo derecho, el lóbulo izquierdo y el istmo (desde el cual puede proyectarse en sentido superior un pequeño lóbulo piramidal, que sigue el trayecto del conducto tirogloso). Desde el punto de vista embriológico, el tiroides se origina mediante una evaginación que, desde el foramen ciego de la lengua, migra en sentido descendente a lo largo del conducto tirogloso hasta situarse sobre el cartílago tiroides en la parte anterior del cuello. Las células C se derivan del quinto par de bolsas branquiales. El tiroides produce las hormonas triyodotironina (T_3) y tetrayodotironina (T_4). La dieta debe contener una pequeña cantidad de yodo para que pueda realizarse la síntesis de hormonas tiroideas; en el pasado, muchos casos de bocio y mixedema en adultos se debían a la falta de yodo en la dieta, mientras que en los niños esto se manifestaba como cretinismo. Se libera principalmente T_4, pero en las células periféricas se produce la desyodación de T_4 para generar T_3, de mayor actividad biológica. Tanto la T_3 como la T_4 aumentan el metabolismo basal, incuyendo los procesos anabólicos y catabólicos.

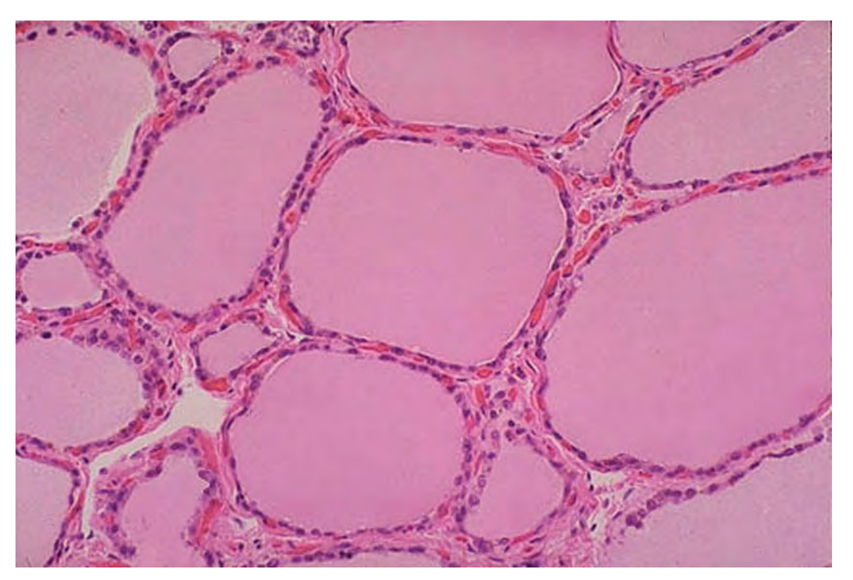


FIGURA 15-12 Tiroides normal, vista microscópica

La glándula tiroides normal se compone de folículos redondos revestidos por células epiteliales cuboideas y llenos de coloide, que es una sustancia de depósito que contiene tiroglobulina. El metabolismo de esta última libera hormonas tiroideas (T_4 y T_3) bajo la influencia de la TSH liberada por los tirotropos de la adenohipófisis, que captan las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas actúan sobre los correspondientes receptores nucleares en las células diana para inducir la transcripción de proteínas que promueven el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos y, por otro lado, estimulan la síntesis de proteínas.

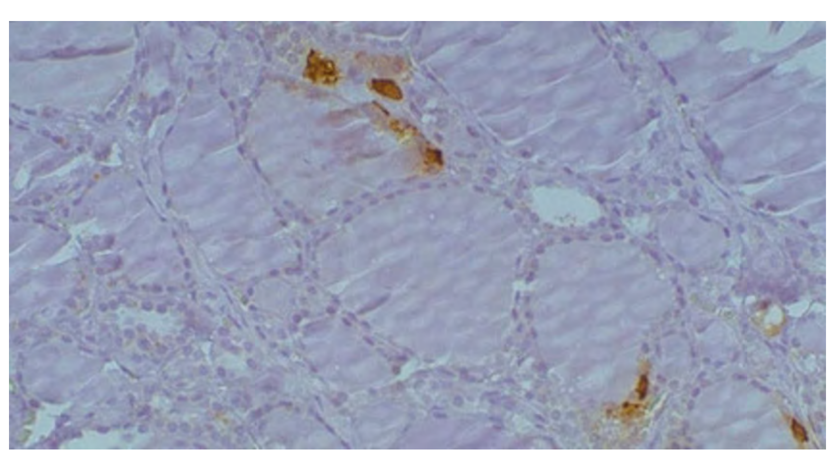


FIGURA 15-13 Células C normales, vista microscópica

Esta tinción inmunohistoquímica del tiroides normal con anticuerpos anti-calcitonina identifica a las células C por el producto marrón de la reacción. Las células C (células parafoliculares) del intersticio del tiroides están situadas entre los folículos, en una posición adyacente a los mismos. Las células C segregan calcitonina, que puede inhibir la reabsorión de hueso por los osteoclastos y disminuir el calcio sérico, pero que desempeña un papel mucho menos importante que la paratirina (paratormona o PTH) en la homeostasis del calcio.

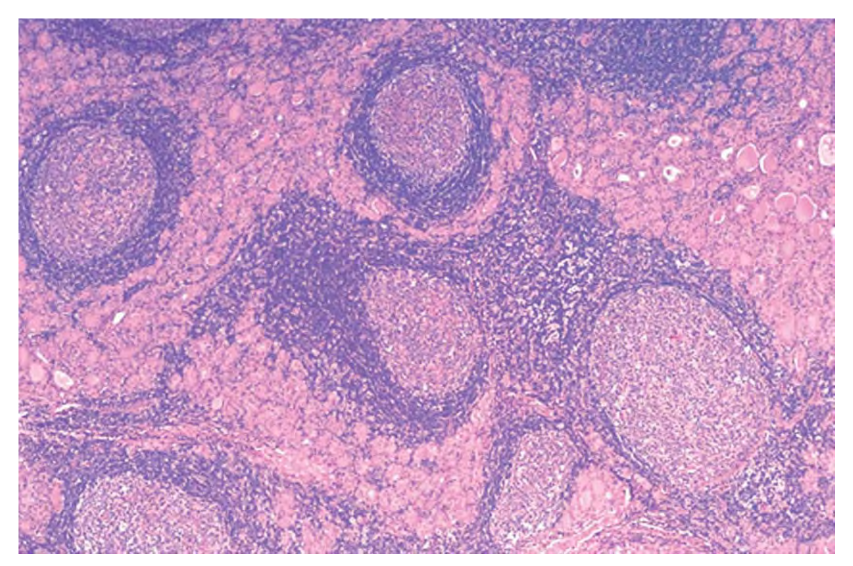


FIGURA 15-14 Tiroiditis de Hashimoto, vista microscópica

Esta enfermedad autoinmunitaria, que puede asociarse a los alelos HLA-DR3 y HLA-DR5, produce inflamación crónica caracterizada por infiltrados de linfocitos CD8+ y CD4+ T, que contribuyen a formar los folículos linfoides que se ven en este caso. Las células B de los centros germinales producen anticuerpos contra el receptor de TSH que bloquean la acción de la TSH. Los folículos tiroideos restantes se vuelven atróficos y las células epiteliales sufren cambios de Hürthle, adquiriendo un abundante citoplasma rosado. En los inicios puede haber un aumento de tamaño no doloroso del tiroides. Entre los hallazgos de laboratorio se cuenta la presencia en el suero de anticuerpos anti-tiroglobulina y antimicrosomales (peroxidasa tiroidea).



FIGURA 15-15 Tiroiditis de Hashimoto, vista macroscópica

A lo largo de los años se va produciendo la destrucción progresiva de los folículos tiroideos, con atrofia, de manera que con frecuencia el tiroides no es palpable cuando un paciente se presenta con mixedema por hipotiroidismo y hay elevación de la TSH sérica. En las primeras etapas de la enfermedad puede haber hipertiroidismo transitorio por liberación excesiva de hormonas tiroideas desde los folículos alterados. Los pacientes con tiroiditis de Hashimoto pueden sufrir también otras enfermedades autoinmunitarias, como la enfermedad de Addison o la anemia perniciosa. Hay un riesgo aumentado de desarrollar un linfoma no hodgkiniano de células B.

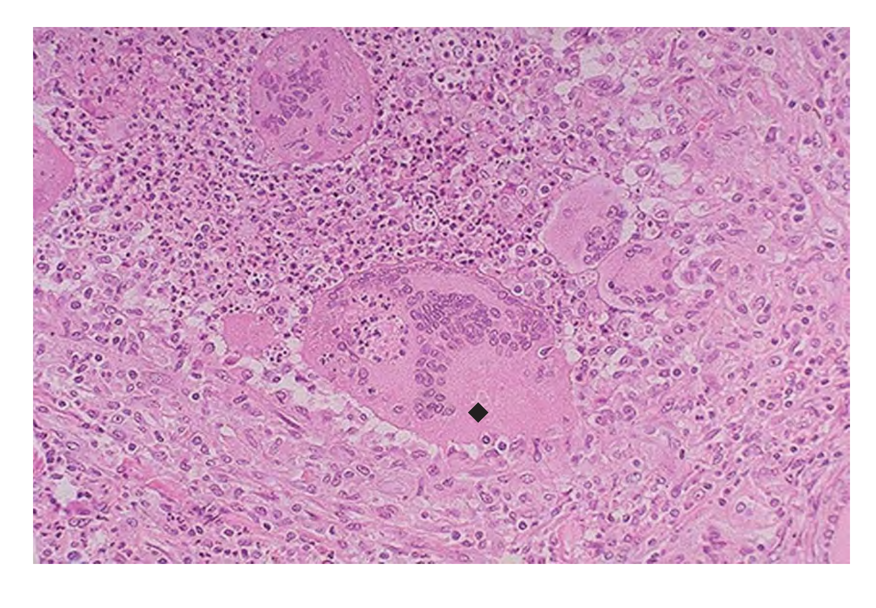


FIGURA 15-16 Tiroiditis subaguda, vista microscópica

También conocida como *tiroiditis granulomatosa*, o *enfermedad de de Quervain*, esta forma poco común de tiroiditis comienza con el agrandamiento difuso y doloroso del tiroides. Se da con más frecuencia entre la cuarta y la sexta décadas y es más corriente en mujeres, de manera similar al patrón demográfico de otras enfermedades tiroideas. Obsérvese la densa inflamación aguda, junto con los linfocitos, macrófagos y prominentes células gigantes (◆). Hay destrucción de los folículos tiroideos. De forma característica, este proceso se produce tras una infección vírica. En general, sigue un curso de 1 a 3 meses, durante los cuales puede haber hipertiroidismo o hipotiroidismo transitorio y fiebre. La mayoría de los pacientes se recuperan completamente al cabo de meses y se mantienen eutiroideos.

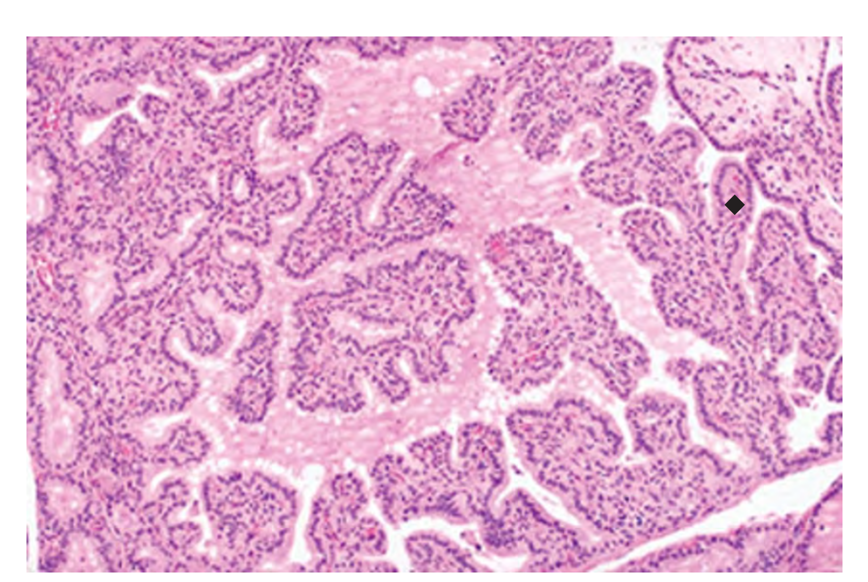


FIGURA 15-17 Enfermedad de Graves, vista microscópica

A bajo aumento, esta hiperplasia de tiroides se caracteriza por la presencia de numerosos pliegues papilares (◆) en el interior de los folículos. Se trata de una enfermedad autoinmunitaria en la cual autoanticuerpos contra los receptores de TSH promueven el crecimiento de las células foliculares y estimulan a la adenilato ciclasa para aumentar la producción de hormona tiroidea. Hay una asociación al alelo HLA-DR3. La totalidad de la glándula tiroides experimenta un aumento de tamaño, con duplicación o triplicación del tamaño normal. Los pacientes con enfermedad de Graves pueden tener fiebre, diarrea, intolerancia al calor, taquicardia, pérdida de peso, temblor y nerviosismo. El exoftalmos y la dermopatía infiltrante (mixedema pretibial) son rasgos clínicos característicos de la enfermedad de Graves.

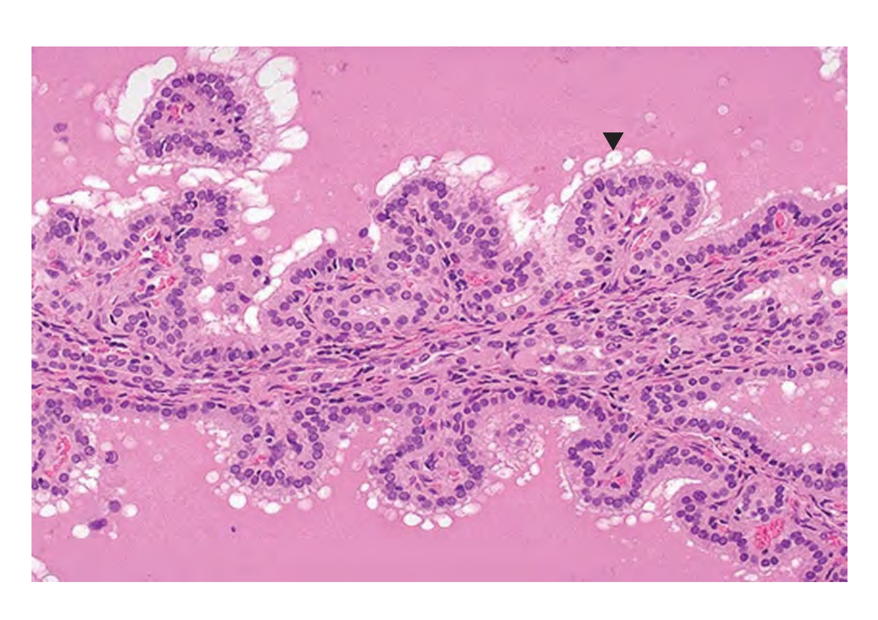


FIGURA 15-18 Enfermedad de Graves, vista microscópica

A gran aumento es evidente el aspecto cilíndrico alto de las células foliculares hiperplásicas. En la vecindad de cada célula aparecen pequeñas vacuolas claras (▼), que indican un aumento en el procesamiento del coloide para incrementar la producción de hormonas tiroideas, con el hipertiroidismo resultante. El efecto de retroalimentación sobre los tirotropos de la adenohipófisis disminuye la TSH sérica, en tanto que la T_4 sérica se eleva. Puede haber anticuerpos antitiroideos. Una complicación rara pero grave es la «tormenta tiroidea», con hipertermia maligna. La enfermedad de Graves puede tratarse con propranolol, para disminuir los efectos β-adrenérgicos, con fármacos antitiroideos como el propiltiouracilo y con tiroidectomía subtotal.

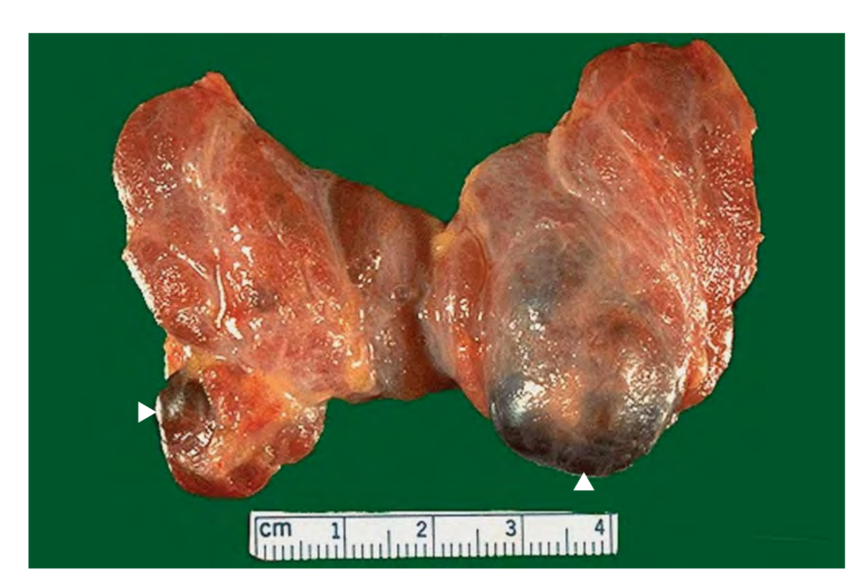


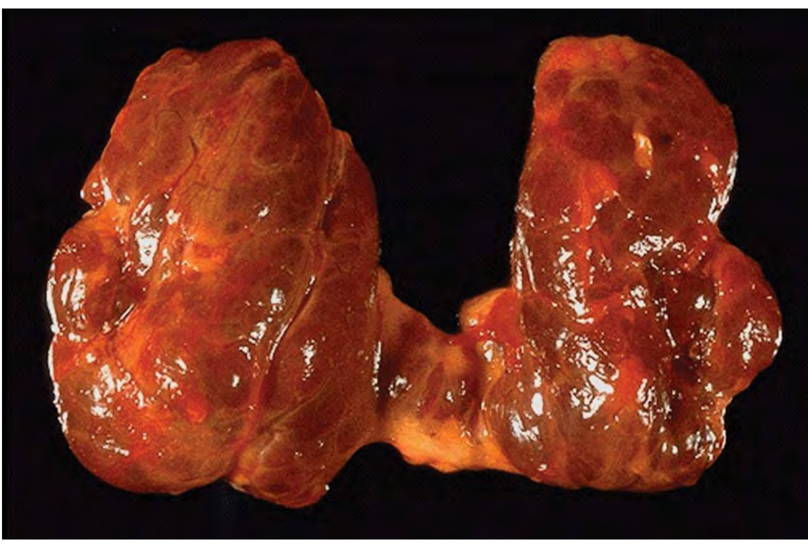
FIGURA 15-19 Tiroides con quistes coloides, vista macroscópica

Una de las lesiones que con más frecuencia produce un nódulo palpable en la glándula tiroides es el quiste coloide. El quiste está lleno de coloide y se halla tapizado por epitelio cuboideo aplanado. Se trata simplemente de un folículo exagerado, presente en un tiroides que por lo demás es normal. Los pacientes son eutiroideos. Aquí se ve un quiste coloide de mayor tamaño (▲), situado en la porción anteroinferior del lóbulo izquierdo, y un quiste más pequeño (▶), situado en la porción inferolateral del lóbulo derecho. Estos nódulos pueden imitar a una neoplasia en la exploración física o los estudios de imagen. También pueden imitar a un bocio nodular, aunque el tamaño global del tiroides no está aumentado en el quiste coloide. En la gammagrafía se observa un nódulo «frío», como es el caso en la mayoría de los nódulos tiroideos, sean neoplásicos o no.



FIGURA 15-20 Bocio multinodular, tomografía computarizada

Este tiroides aumentado de tamaño rodea a la tráquea y contiene varias áreas nodulares (◆) con atenuación disminuida (brillo). Se trata de un bocio multinodular en un paciente eutiroideo, que es el cuadro clínico clásico del bocio. El aumento de tamaño no doloroso produce molestias y deformidades cosméticas del cuello. Los bocios multinodulares generalmente se desarrollan a partir de bocios simples tras muchos años. Los bocios simples pueden ser endémicos en las poblaciones cuyas dietas son pobres en yodo. Los bocios esporádicos pueden deberse a la presencia de sustancias bociógenas en comidas como las coles de Bruselas, la coliflor, la mandioca y los nabos (que son mis favoritos, pero quizás no los del lector), que interfieren en la síntesis de hormonas tiroideas y estimulan el desarrollo del bocio. La mayoría de los pacientes con bocio permanecen eutiroideos. Los trastornos congénitos del metabolismo que interfieren en la producción de hormonas tiroideas son raros, pero pueden producir bocio con cretinismo en los niños.



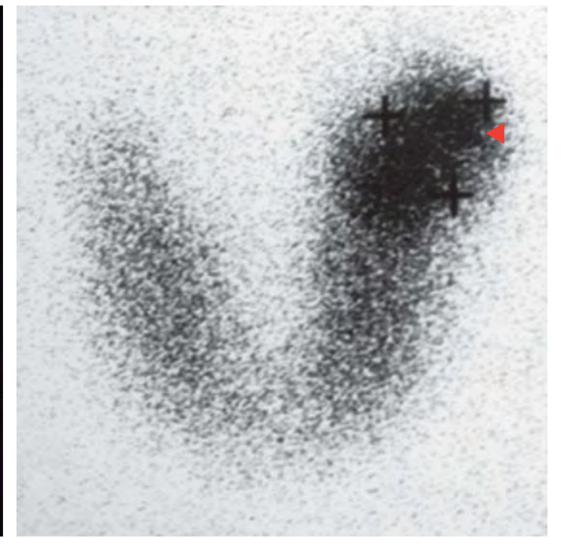


FIGURA 15-21*A* y *B* Bocio multinodular, vista macroscópica y gammagrafía

Los bocios multinodulares son a menudo asimétricos, aunque ambos lóbulos pueden estar aumentados de tamaño. La mayoría de los pacientes permanecen eutiroideos, con tan sólo molestias por el efecto de masa. En algunos pacientes, un nódulo hiperfuncionante (síndrome de Plummer) causa hipertiroidismo. Como se muestra en el panel derecho, en la gammagrafía el nódulo (◀) es «caliente», con aumento de la actividad.

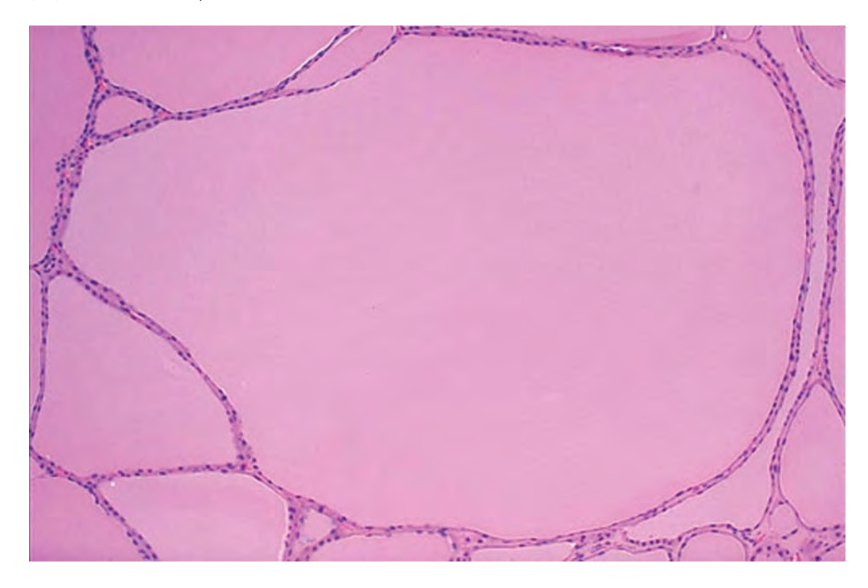


FIGURA 15-22 Bocio, vista microscópica

Aquí se muestran folículos tiroideos muy aumentados de tamaño, pertenecientes a un bocio, revestidos por células epiteliales planas e inactivas y llenos de abundante coloide. El proceso comienza como un simple bocio difuso, no tóxico. Con el tiempo puede producirse un agrandamiento irregular y nodular del tiroides, con fibrosis, hemorragia y calcificación en las áreas de cambios quísticos. El crecimiento irregular y el aumento de tamaño pueden imitar al carcinoma de tiroides. Las mutaciones de las proteínas de la vía de señalización de la TSH pueden provocar el crecimiento y la función autónoma de un nódulo dentro del bocio.

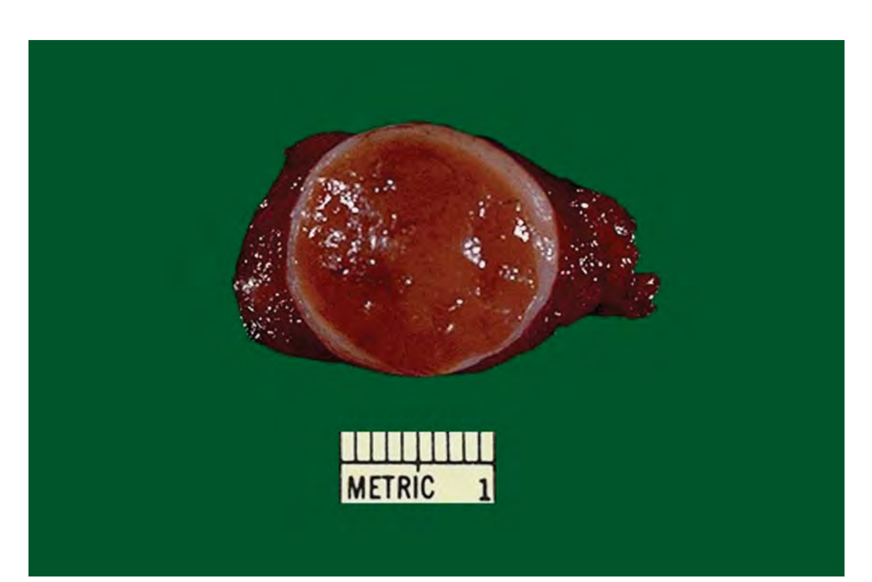


FIGURA 15-23 Neoplasia folicular de tiroides, vista macroscópica

En este corte transversal de un lóbulo resecado de la glándula tiroides se observa una neoplasia redondeada y encapsulada, con un aspecto marrón uniforme, rodeada por un ribete de tiroides normal. Se trata de un adenoma folicular, que de forma característica se presenta como una masa no dolorosa. Esta lesión a menudo se diagnostica en el examen microscópico como una «neoplasia folicular», porque hasta el 10% de los casos, aunque sean benignos desde el punto de vista histológico, pueden tener un comportamiento maligno. La neoplasia folicular forma un nódulo palpable y firme y es más frecuente en mujeres de mediana edad. En la gammagrafía, la mayoría son nódulos «fríos» hipofuncionantes.

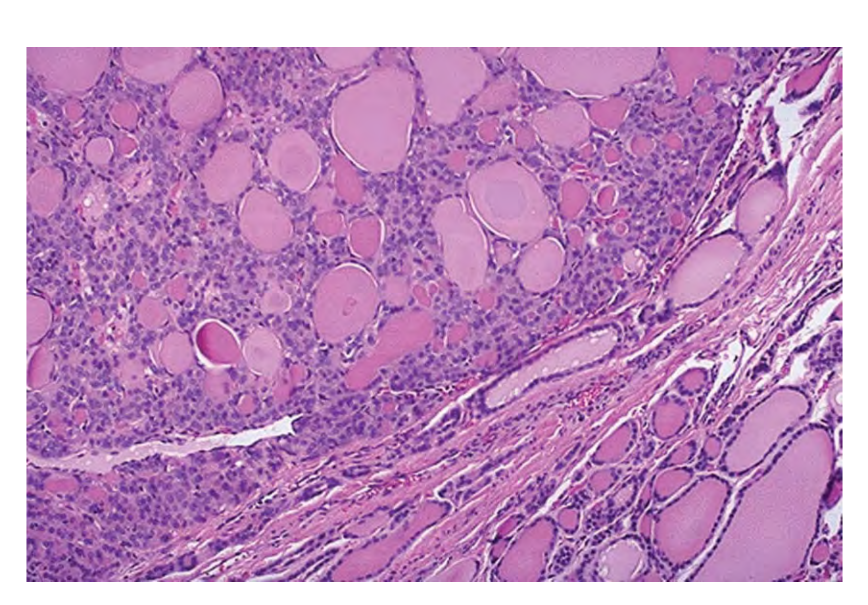


FIGURA 15-24 Neoplasia folicular de tiroides, vista microscópica

Esta neoplasia folicular bien diferenciada se compone de folículos reconocibles que son pequeños y estrechamente agrupados, mientras que el tiroides adyacente normal (zona inferior derecha) presenta folículos comprimidos y aplanados. No se ve invasión, de modo que es más probable que esta neoplasia se comporte de forma benigna. La mayoría de las neoplasias foliculares no son funcionantes, pero a veces un adenoma hiperfuncionante, o adenoma «tóxico», puede causar hipertiroidismo. Algunos adenomas tóxicos tienen una mutación del receptor acoplado a la proteína G, que codifica la subunidad α estimuladora *(GNAS1),* inductora de la adenilciclasa y del AMP cíclico, y, por tanto, de la producción de hormona tiroidea.

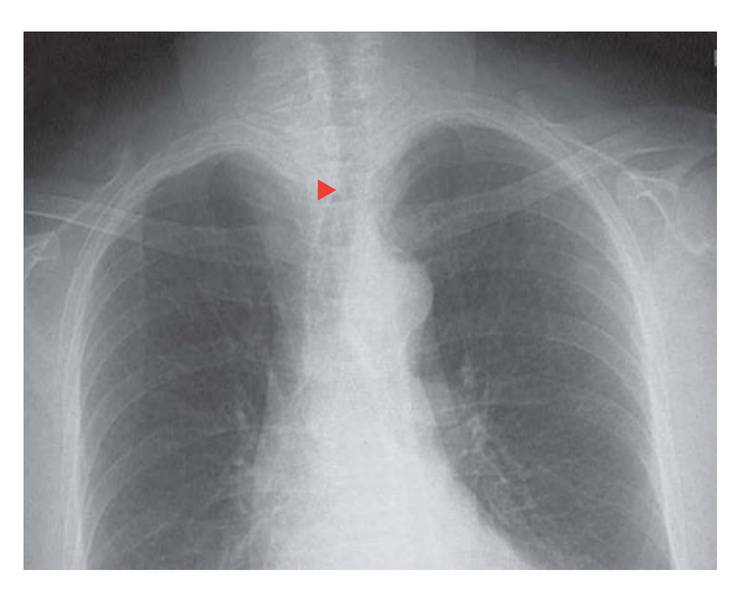


FIGURA 15-25 Neoplasia tiroidea, radiografía de tórax

La presencia de una masa tiroidea se manifiesta aquí de forma sutil por la desviación de la tráquea (▶) hacia la derecha, como consecuencia del efecto de masa. Las neoplasias tiroideas pueden ser palpables en la exploración física, aunque esto es menos frecuente en los individuos corpulentos. Los procedimientos radiológicos, como la TC, pueden ayudar a documentar el tamaño, extensión y consistencia del tiroides, mientras que la gammagrafía puede determinar la cantidad y distribución de la captación de isótopo por el parénquima tiroideo. La aspiración con aguja fina, con el examen citológico de las células aspiradas, es un instrumento útil para determinar la naturaleza de las lesiones tiroideas. Puede practicarse la exéresis de parte (subtotal) o de la totalidad (total) del tiroides (tiroidectomía) como proceso diagnóstico o terapéutico.



FIGURA 15-26 Carcinoma papilar de tiroides, tomografía computarizada

En esta TC del cuello se observa, en el lóbulo izquierdo del tiroides, una masa con un área quística irregular (◆) de atenuación disminuida. Esta neoplasia a menudo se presenta como un nódulo tiroideo palpable y no doloroso. En algunos casos, el carcinoma no es palpable, pero las metástasis provocan el aumento de tamaño de un ganglio cervical de la vecindad (denominado *ganglio délfico,* por el antiguo oráculo griego de Delfos, que predecía el futuro). Los mecanismos moleculares subyacentes de esta neoplasia son el reordenamiento cromosómico de los receptores tirosincinasa *RET* (con la formación del gen de fusión *ret/PTC*) o *NTRK1*, las mutaciones activadoras del oncogén *BRAF* y las mutaciones de *RAS*, entre otros.

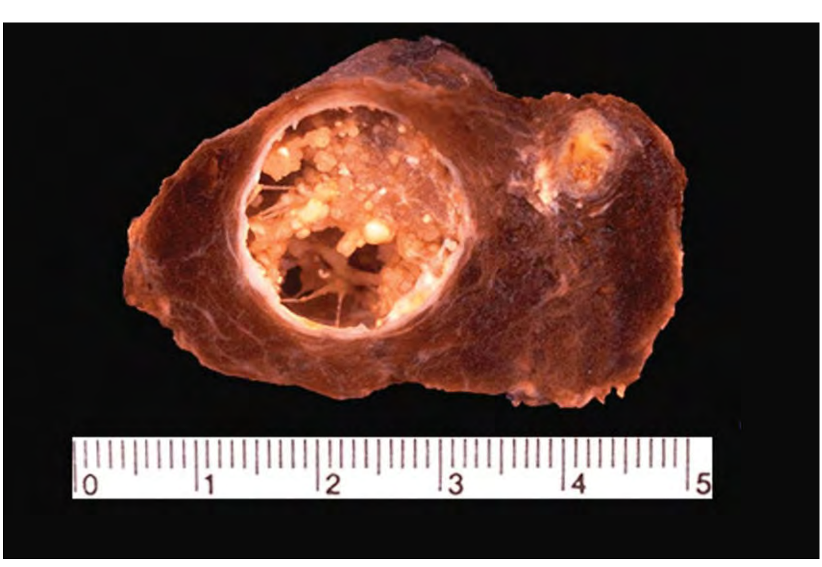
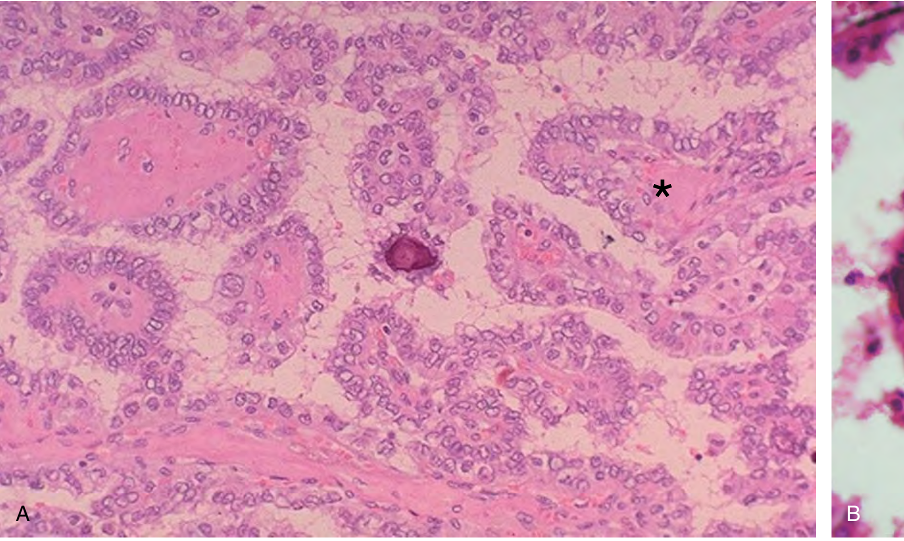


FIGURA 15-27 Tiroides con carcinoma papilar, vista macroscópica

El carcinoma papilar puede ser multifocal, como se ve aquí, a causa de la tendencia a invadir los vasos linfáticos del tiroides, y las metástasis a los ganglios linfáticos adyacentes no sólo son frecuentes, sino que pueden ser el modo de presentación. En este corte transversal de un tiroides resecado, la masa de mayor tamaño es quística y contiene excrecencias papilares. El carcinoma papilar, que es responsable del 80% de todos los carcinomas de tiroides, siempre produce un nódulo «frío» en la gammagrafía.



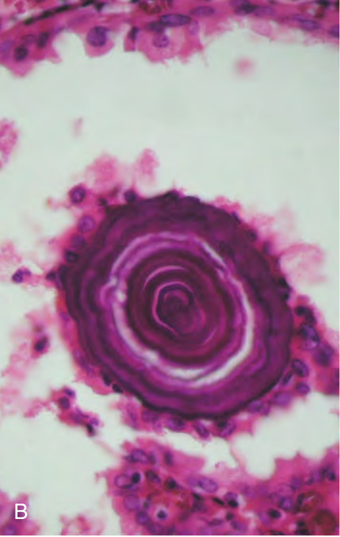


FIGURA 15-28*A* y *B* Carcinoma papilar de tiroides, vista microscópica

Este carcinoma papilar pone de manifiesto, en el panel izquierdo, papilas con delgados ejes fibrovasculares (*) revestidos por células con núcleos de aspecto claro (vacíos) en la tinción de hematoxilina-eosina tras la fijación en formol. Otro rasgo microscópico, visible a gran aumento en el panel derecho, es la concreción redondeada y laminada denominada cuerpo de psamoma. Los carcinomas papilares son tumores de crecimiento lento con largas supervivencias, incluso cuando han metastatizado.

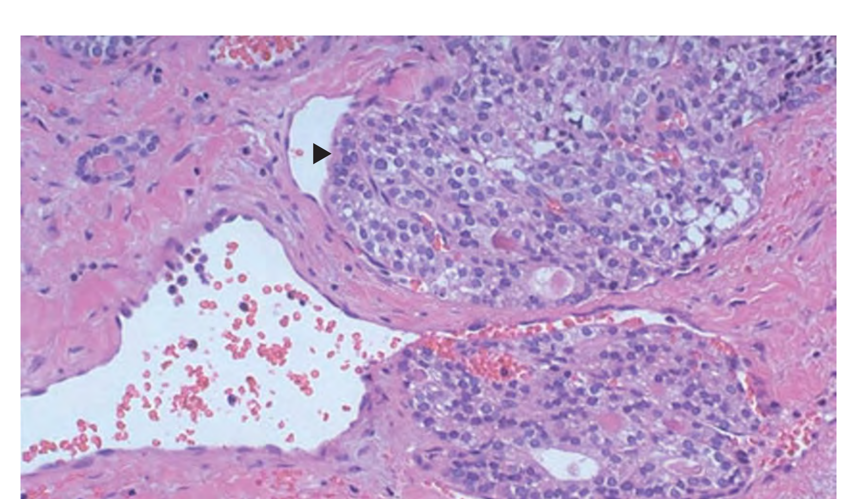


FIGURA 15-29 Carcinoma folicular de tiroides, vista microscópica

Esta invasión vascular (▶) es evidencia de malignidad en una neoplasia que es vagamente folicular, con ausencia de rasgos microscópicos de carcinoma papilar. A menudo las células de las neoplasias tiroideas, sean benignas o malignas, no son muy pleomorfas o hipercromáticas. Son frecuentes las mutaciones del gen *RAS*. Los reordenamientos somáticos de la porción tirosincinasa del protooncogén *RET*, con fusión de otros genes como *PAX8* y *PPARγ1*, pueden llevar a la aparición del oncogén *RET/PTC*, presente en muchos carcinomas foliculares. Es el segundo tumor maligno más frecuente del tiroides, siendo responsable aproximadamente del 15% de todos los casos. Tiende a tener un crecimiento lento y metastatiza por vía hematógena a localizaciones como el pulmón o el hígado.

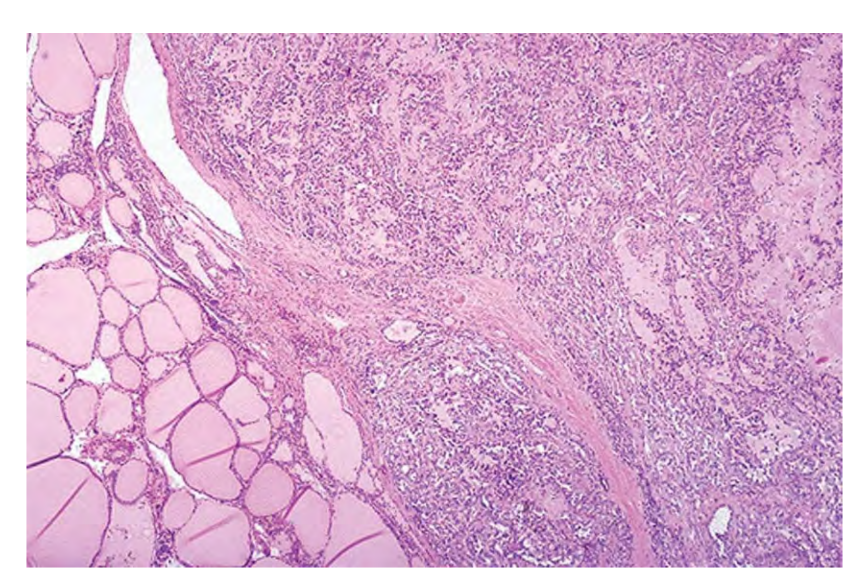


FIGURA 15-30 Carcinoma medular de tiroides, vista microscópica

Las células del carcinoma ocupan la zona superior derecha, en tanto que en la zona inferior izquierda se ven folículos tiroideos normales. En el extremo derecho hay material rosado hialino que tiene el aspecto de amiloide (será positivo con la tinción de rojo Congo). Estas neoplasias se derivan de las células C del tiroides y, por tanto, tienen rasgos neuroendocrinos como la secreción de calcitonina (pero sin hipocalcemia). Los carcinomas medulares pueden ser esporádicos o familiares. La forma familiar tiene mejor pronóstico y puede ser multifocal y asociarse a los síndromes MEN. Hay mutaciones del gen *RET* en todos los carcinomas medulares familiares y en la mitad de los esporádicos.

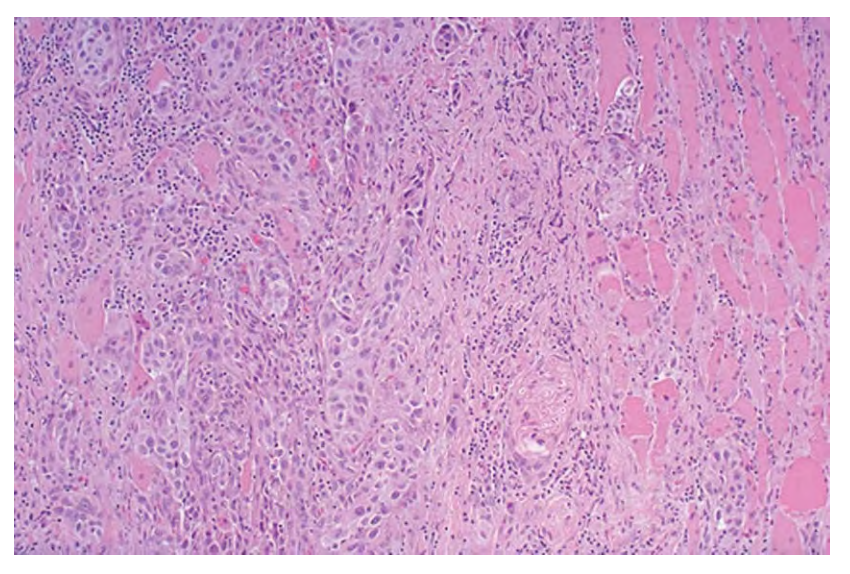


FIGURA 15-31 Carcinoma anaplásico de tiroides, vista microscópica

Ésta es la neoplasia tiroidea menos común, pero la más agresiva. Es de crecimiento rápido e invade el esófago ocasionando disfagia, o la tráquea provocando disnea. Aquí se ven células muy irregulares que, en la parte derecha, infiltran el músculo esquelético adyacente. La mitad de los casos surgen en el contexto de un bocio multinodular. Puede haber focos de carcinoma papilar o folicular en el 20 al 30% de los casos, lo que sugiere un origen en un carcinoma diferenciado previo. Afectan a los ancianos. Las manifestaciones clínicas causadas por la invasión de las estructuras adyacentes son disnea, disfagia, ronquera y tos. A menudo está mutado el gen *p53*.

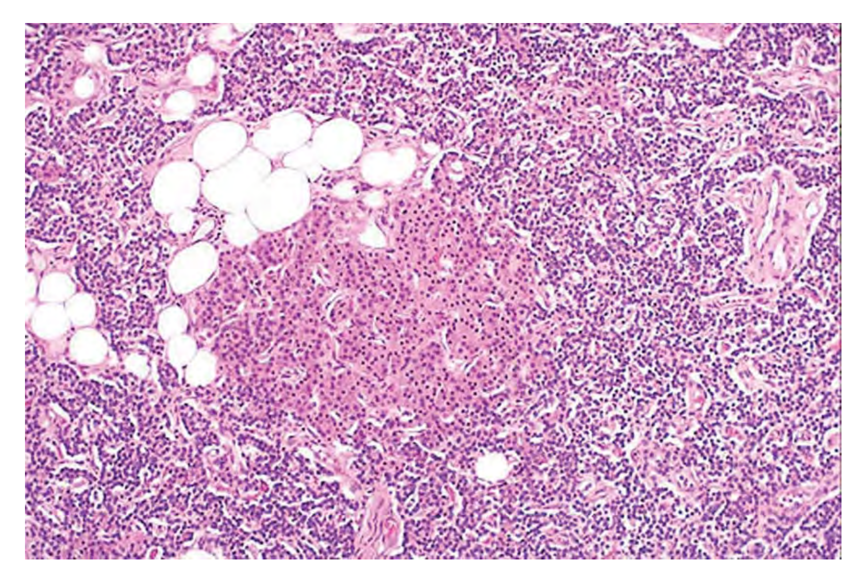


FIGURA 15-32 Glándula paratiroides normal

En la glándula paratiroides normal hay cantidades variables de adipocitos, aquí visibles sobre todo a la izquierda, que se encuentran mezclados con pequeños nidos de células principales que segregan paratirina (paratormona, o PTH). De forma característica, hay pequeños nódulos de células oxifílicas rosadas cuya función es oscura. Hay un rico aporte vascular, como en todos los tejidos endocrinos que segregan productos hormonales directamente al torrente circulatorio. Desde el punto de vista embriológico, las paratiroides se derivan de las terceras y cuartas bolsas faríngeas y se sitúan en la cara posterior de la glándula tiroides, formando un par superior y un par inferior. A veces, una paratiroides ectópica se localiza subesternalmente en el timo. La liberación de PTH guarda una relación inversa con las concentraciones de calcio iónico y magnesio en la sangre.

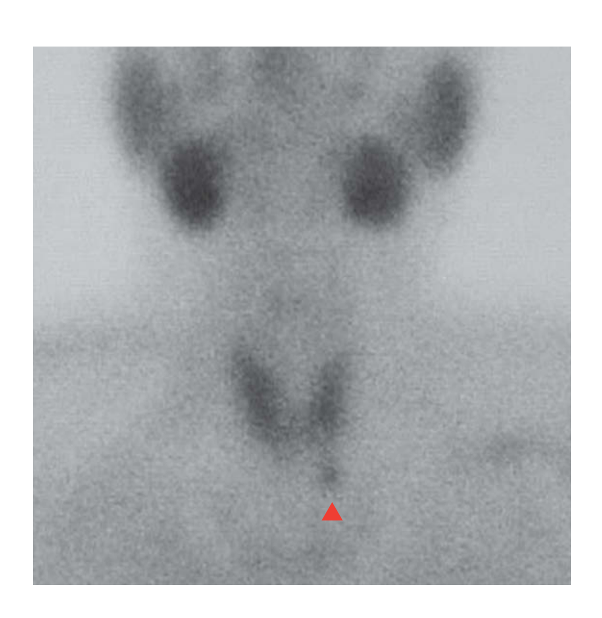


FIGURA 15-33 Adenoma de paratiroides, gammagrafía

Esta gammagrafía de paratiroides tras la administración intravenosa de tecnecio-99m pone de manifiesto, además de la captación de radiotrazador en ambos lóbulos tiroideos y las glándulas salivales, una pequeña área de incremento de actividad por debajo del lóbulo tiroideo izquierdo, compatible con un adenoma de la paratiroides inferior izquierda (▲). Las manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo son dolor óseo, nefrolitiasis, estreñimiento, úlcera péptica, pancreatitis, colelitiasis, depresión, debilidad y convulsiones. Es infrecuente la calcificación metastásica de tejidos como el pulmón, el riñón y la mucosa gástrica. La exploración quirúrgica para encontrar el adenoma puede ser difícil, y además puede haber un segundo adenoma. También puede haber hiperplasia de las paratiroides, con aumento asimétrico del tamaño de las mismas. La cirugía de las paratiroides es la causa más común de hipoparatiroidismo, razón por la cual se determinan las concentraciones de calcio sérico tras la intervención. Las manifestaciones clínicas del hipoparatiroidismo son irritabilidad neuromuscular, cambios comportamentales como ansiedad o depresión, papiledema, formación de cataratas y disritmias cardíacas con prolongación del intervalo QT (corregido).

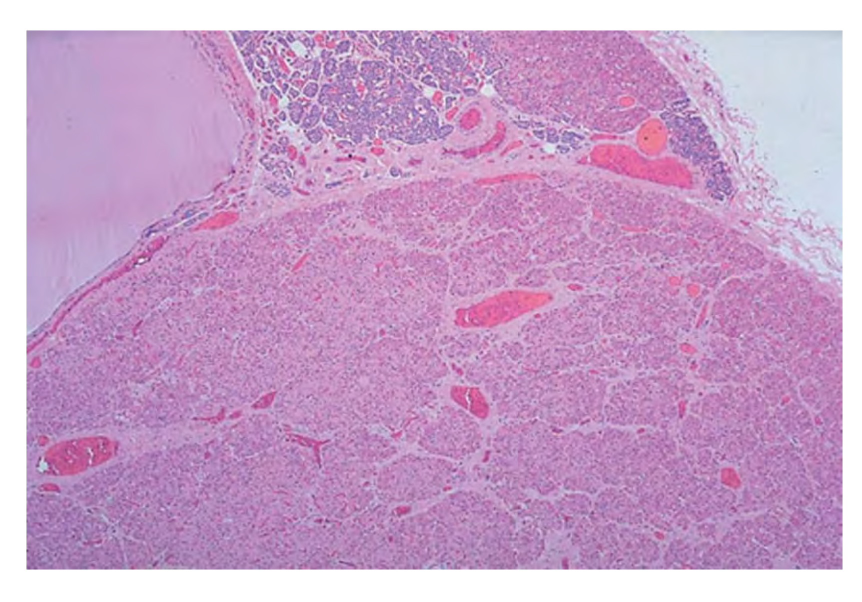


FIGURA 15-34 Adenoma de paratiroides, vista microscópica

Adyacente a este adenoma de paratiroides hay un ribete de glándula paratiroides normal (con un nódulo de células oxifílicas rosadas situado arriba a la derecha) y un pequeño quiste paratiroideo benigno (hallazgo incidental, situado arriba a la izquierda) lleno de líquido proteináceo rosado. Los adenomas son responsables de entre el 80 y el 90% de todos los casos de hiperparatiroidismo primario. Además de la elevación de calcio iónico en el suero, con hipofosfatemia, la determinación de PTH arroja concentraciones elevadas o en los límites altos de la normalidad. En algunos casos hay sobreexpresión del gen de la *ciclina D1 (PRAD1).* Del 20 al 30% de estos adenomas se asocian a MEN 1.



FIGURA 15-35 Hiperplasia de paratiroides, vista macroscópica

En este paciente con hiperplasia de paratidoides se han extirpado tres glándulas y media (sólo queda media glándula inferior izquierda). Aunque en la hiperplasia todas las glándulas paratiroides están aumentadas de tamaño, el aumento puede ser asimétrico. Desde el punto de vista microscópico, hay con más frecuencia hiperplasia de células principales, pero también pueden proliferar otros tipos de células de las paratiroides. La hiperplasia de paratiroides es la segunda forma más frecuente de hiperparatiroidismo primario, siendo responsable del 10 al 20% de los casos. A veces la hiperplasia de paratiroides se asocia a MEN 1 o a MEN 2A.



FIGURA 15-36 Carcinoma de paratiroides, vista macroscópica

Aquí se muestra una masa pardusca e irregular que invade el tejido tiroideo adyacente, de color rojo-marrón. El carcinoma de paratiroides es la forma menos común de hiperparatiroidismo primario, siendo responsable de menos del 1% de los casos. Estos carcinomas tienden a invadir los tejidos circundantes del cuello, lo que complica la resección quirúrgica. La concentración de calcio en el suero a menudo está muy elevada. También pueden verse concentraciones muy altas de calcio sérico en asociación a tumores malignos de otras localizaciones, en particular como síndrome neoplásico en el que hay elaboración de un péptido relacionado con la PTH.

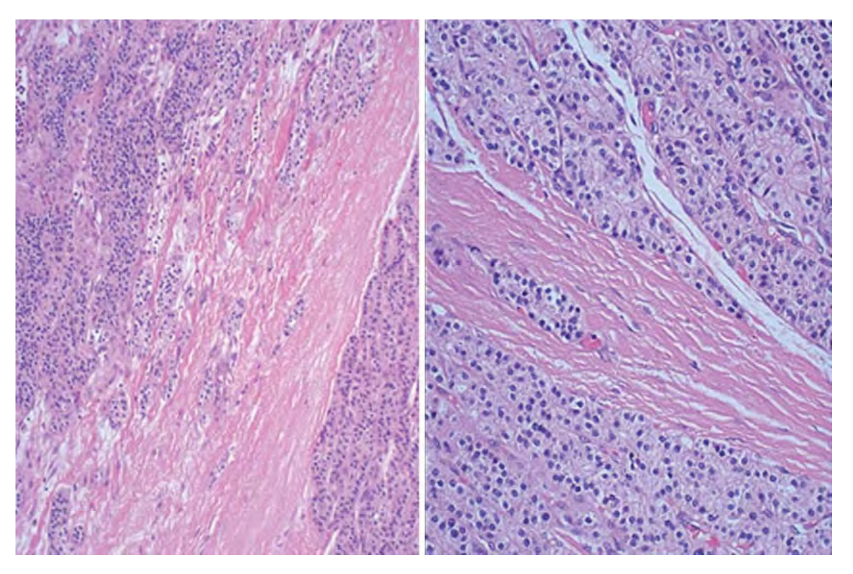


FIGURA 15-37 Carcinoma de paratiroides, vista microscópica

En este carcinoma de paratiroides, que se ve a mediano aumento a la izquierda y a gran aumento a la derecha, se observan bandas distintivas de tejido fibroso entre los nidos de células de carcinoma. Los nidos de células neoplásicas no son muy pleomorfos, de modo que los únicos indicadores definitivos de malignidad son la invasión y las metástasis. La concentración sérica alta de PTH en los carcinomas de paratiroides, al igual que en los adenomas y las hiperplasias, puede aumentar la actividad osteoclástica del hueso y la remodelación ósea, dando lugar a la osteítis fibrosa quística y al «tumor pardo» del hueso.

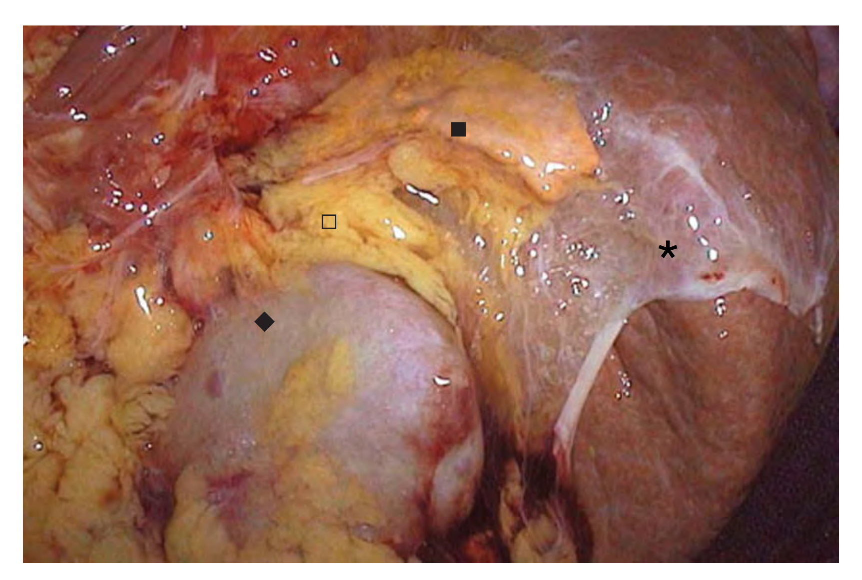


FIGURA 15-38 Glándula suprarrenal normal, vista macroscópica

Esta glándula suprarrenal derecha normal (■) está situada en el retroperitoneo, entre el hígado (*) y el riñón (◆). Hay tejido adiposo retroperitoneal circundante (□). Cada glándula normal pesa de 4 a 6 g. Desde el punto de vista embriológico, las suprarrenales se desarrollan mediante la inducción de la proliferación de células epiteliales celómicas por la yema uretérica, con la formación de la corteza suprarrenal fetal, que luego se convierte en la zona reticular. Ésta es invadida por neuroblastos de la cresta neural, de los que se origina la médula suprarrenal. Otra proliferación de epitelio celómico rodea al córtex fetal para convertirse en las zonas glomerulosa y fasciculada del adulto.

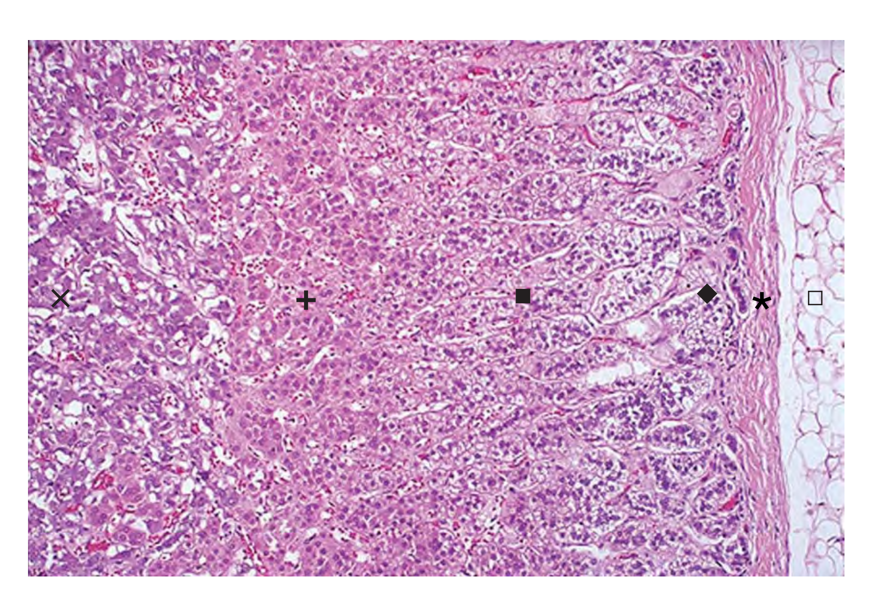


FIGURA 15-39 Glándula suprarrenal normal, vista microscópica

Las capas normales de la glándula suprarrenal no son muy distintivas. En el extremo derecho hay tejido adiposo circundante (□). En contigüidad, desplazándose hacia la izquierda en la imagen, está la cápsula de tejido fibroso (*). Adyacente a la cápsula se halla la zona glomerulosa (◆), cuyas células producen mineralocorticoides como la aldosterona. Luego se encuentra la zona fasciculata (■), en el centro de la imagen, cuyas células producen glucocorticoides, principalmente cortisol. A continuación está la zona reticular (+), compuesta de células rosadas, más oscuras y algo más pequeñas, que producen las hormonas sexuales. En el extremo izquierdo se encuentra la médula (×), que produce catecolaminas, principalmente noradrenalina y algo de adrenalina y de dopamina.

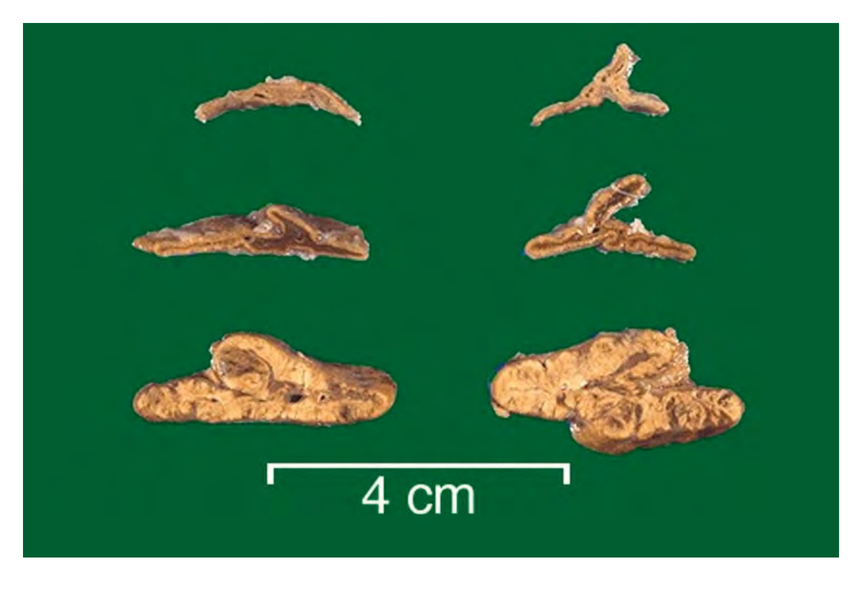


FIGURA 15-40 Comparación de glándulas suprarrenales atróficas, normales e hiperplásicas

El par más superior de glándulas suprarrenales está atrófico, lo que es característico de la enfermedad de Addison idiopática o del uso crónico de corticoides. Las suprarrenales normales, situadas en el centro de la imagen, tienen un ribete bien definido de córtex dorado y un centro rojo correspondiente a la médula. El par más inferior de glándulas está hiperplásico como consecuencia del aumento de la secreción de ACTH, que puede deberse a un adenoma hipofisario (enfermedad de Cushing) o a la producción ectópica de ACTH por una neoplasia como el carcinoma de células pequeñas (síndrome de Cushing). Las suprarrenales también pueden estar hiperplásicas por defectos enzimáticos en la esteroidogénesis o, muy raramente, como proceso idiopático primario sin el estímulo de la ACTH.

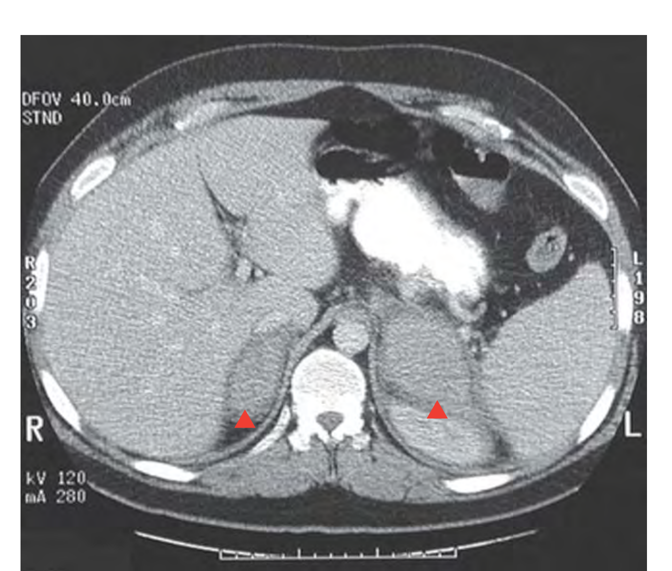


FIGURA 15-41 Síndrome de Waterhouse-Friderichsen, tomografía computarizada

En esta TC abdominal las glándulas suprarrenales (▲) se sitúan en su localización habitual, pero están aumentadas de tamaño debido a la presencia de hemorragia bilateral en el contexto del síndrome de Waterhouse-Friderichsen, asociado a la infección por *Neisseria meningitidis* (meningococo). Con menos frecuencia, este proceso se asocia a la infección por otros organismos, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*. En este síndrome hay insuficiencia suprarrenal aguda, junto con vasculitis inducida por endotoxinas y coagulopatía intravascular diseminada (CID).



FIGURA 15-42 Síndrome de Waterhouse-Friderichsen, vista macroscópica

Estas suprarrenales tienen un color entre rojo oscuro y negro, consecuencia de la extensa hemorragia con CID que acompaña a la liberación de endotoxinas por organismos de *Neisseria meningitidis* causantes de septicemia. Esto se conoce como síndrome de Waterhouse-Friderichsen, que tiene más probabilidad de complicar las infecciones de los niños. La infección por *N. meningitidis* puede iniciarse como una faringitis leve, pero puede convertirse en una septicemia florida, con hipotensión y shock en pocas horas. La destrucción de más del 90% del córtex suprarrenal produce insuficiencia cortical suprarrenal.

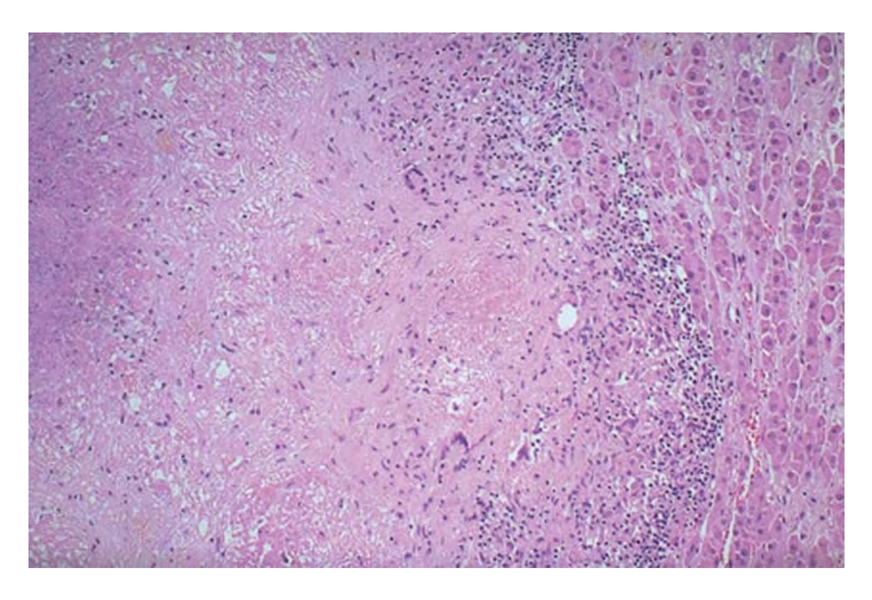


FIGURA 15-43 Adrenalitis tuberculosa, vista microscópica

Aunque la mayoría de los casos de la enfermedad de Addison son idiopáticos (probablemente de etiología autoinmunitaria), hay casos que se asocian a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Aquí se observa un granuloma caseoso con áreas centrales rosadas de necrosis caseosa, rodeadas de un infiltrado inflamatorio con linfocitos, células epitelioides y células gigantes de tipo Langhans. A la derecha hay una cierta cantidad de suprarrenal residual. La infección avanza a lo largo de meses o años y produce destrucción del córtex suprarrenal, con insuficiencia suparrrenal crónica. La disminución de la concentración de cortisol en el plasma produce un aumento de la ACTH y sus precursores, con estimulación de los melanocitos y aparición de hiperpigmentación cutánea.

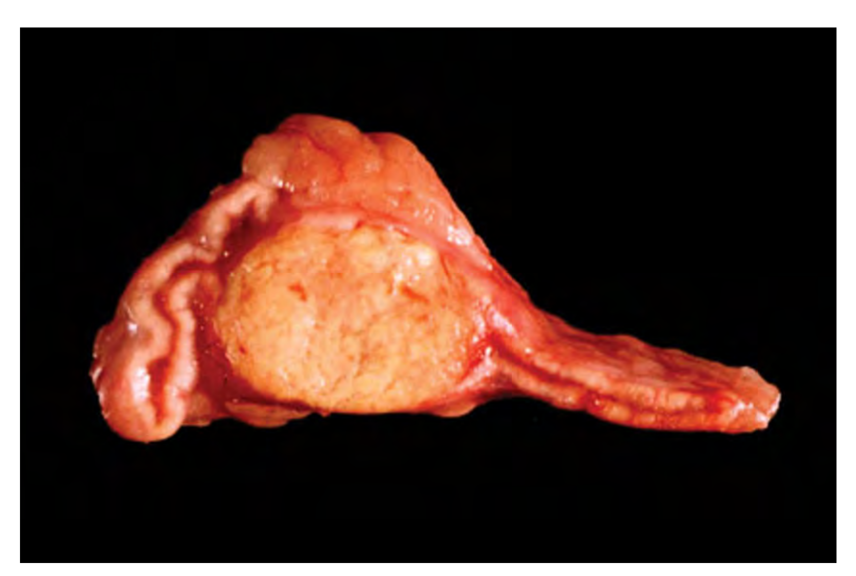


FIGURA 15-44 Adenoma suprarrenal, vista macroscópica

Esta masa de 1,3 cm, circunscrita y de coloración homogénea, es un adenoma suprarrenal encontrado en un paciente con hipertensión e hipopotasemia. Los estudios adicionales pusieron de manifiesto elevación de la aldosterona en el suero y baja actividad de la renina plasmática, que son hallazgos compatibles con un adenoma secretor de aldosterona (síndrome de Conn). Esta lesión es responsable de aproximadamente dos tercios de los casos de hiperaldosteronismo primario. De forma característica, los adenomas tienen menos de 2 cm y una superficie de corte amarillenta. Si segregan cortisol, el paciente presenta el síndrome de Cushing.



FIGURA 15-45 Adenoma suprarrenal, tomografía computarizada

En esta TC abdominal se aprecia un pequeño adenoma suprarrenal (▲) con atenuación disminuida, con el hígado a su derecha. También hay un quiste hepático simple (▼), que constituye un hallazgo incidental. Algunos adenomas suprarrenales son hallazgos incidentales en la TC abdominal realizada por otras indicaciones, y aquellos que son menores de 2 cm y no tienen signos o síntomas de hiperfunción suprarrenal se pueden dejar tranquilos (como en la pesca, coger y soltar).

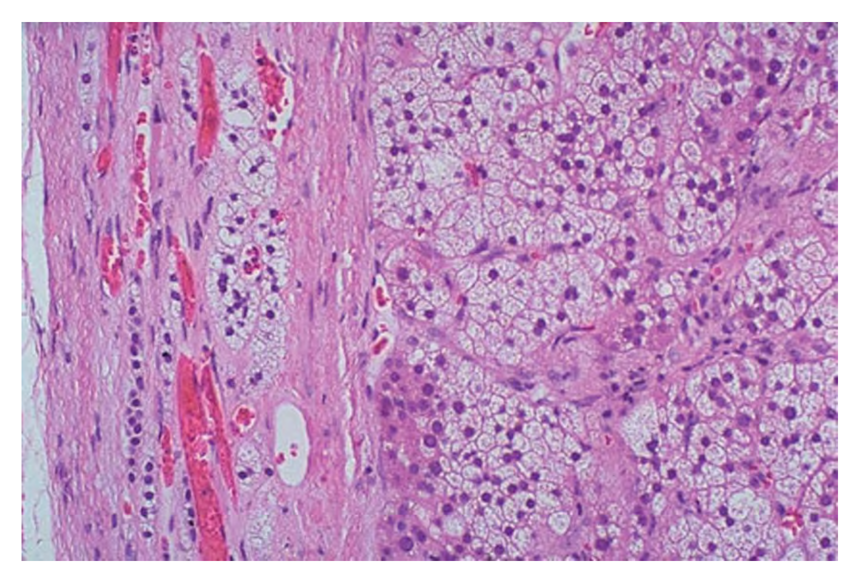


FIGURA 15-46 Adenoma suprarrenal, vista microscópica

El adenoma cortical suprarrenal de la derecha está bien diferenciado y recuerda a la zona fasciculada normal. Desde el punto de vista histológico, parece casi igual que la suprarrenal normal comprimida que hay a la izquierda, inmediatamente por fuera de la cápsula del adenoma. En los adenomas puede haber mínimo pleomorfismo celular. Si no son funcionantes, puede que no se detecten, salvo mediante estudios de imagen hechos por otras razones.

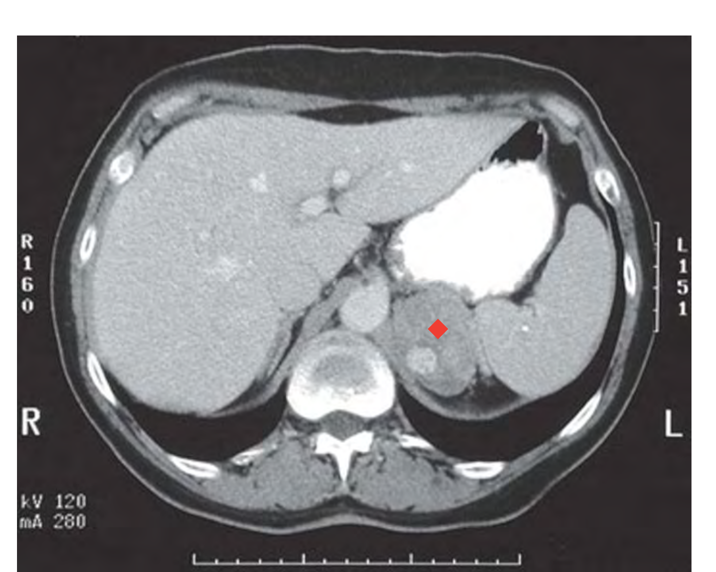


FIGURA 15-47 Carcinoma cortical suprarrenal, tomografía computarizada

Esta gran masa, localizada en la glándula suprarrenal izquierda, es un carcinoma cortical suprarrenal (◆). Estos carcinomas tienden a ser mayores que los adenomas suprarrenales y más heterogéneos en su aspecto radiológico y macroscópico, debido a las áreas de hemorragia y necrosis. La mayoría pesan más de 100 g. Pueden afectar a pacientes de muy diversas edades. Tras la administración de contraste intravenoso puede apreciarse un foco de atenuación más brillante, que está situado en la cara posterior de la masa y corresponde a un área de hemorragia. El diagnóstico diferencial principal de esta masa, en ausencia de evidencia (clínica o de laboratorio) de función endocrina, es una metástasis, con más frecuencia de un primario pulmonar. Las metástasis a las suprarrenales pueden producir insuficiencia cortical suprarrenal, mientras que muchos carcinomas corticales son funcionantes desde el punto de vista hormonal.

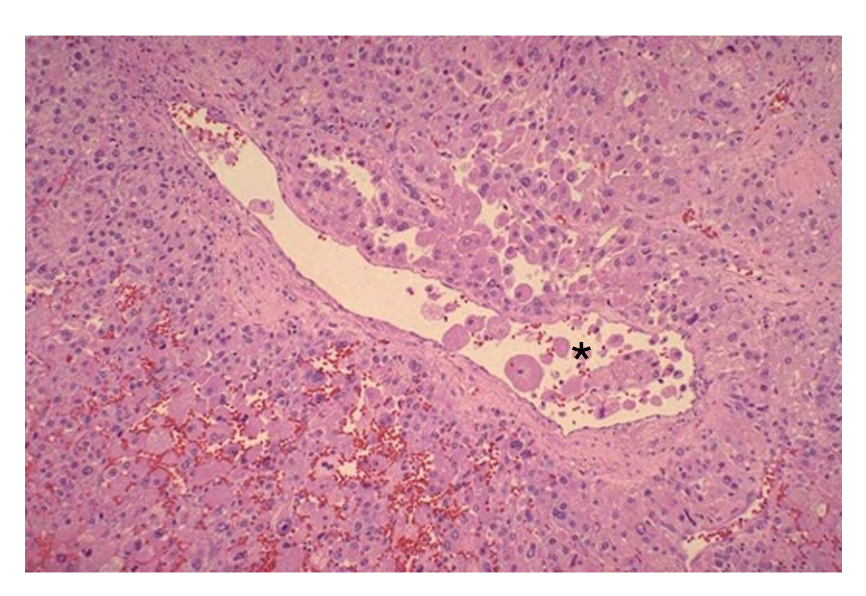


FIGURA 15-48 Carcinoma cortical suprarrenal, vista microscópica

Este carcinoma cortical suprarrenal tiene un aspecto microscópico que se parece mucho al córtex suprarrenal normal. Basándose tan sólo en los ragos citológicos, es díficil determinar si las neoplasias endocrinas son malignas. Así pues, la invasión (visible aquí en una vena [*]) y las metástasis son los mejores indicadores de malignidad. Los carcinomas corticales suprarrenales a menudo son funcionantes desde el punto de vista hormonal y pueden causar síndrome de Cushing por secreción de glucocorticoides, o bien puede haber secreción de las hormonas esteroides sexuales, con manifestaciones clínicas de masculinización en la mujer o feminización en el hombre. En raras ocasiones, estos carcinomas producen mineralocorticoides en exceso.



FIGURA 15-49 Feocromocitoma, vista macroscópica

Obsérvese el color gris-pardo de esta neoplasia de la médula suprarrenal y compárese con el color amarillo del córtex residual de la suparrrenal normal que la rodea y de un pequeño resto de suprarrenal situado en la zona inferior derecha. Este paciente tenía episodios de hipertensión por la secreción de catecolaminas (noradrenalina y adrenalina), que actúan sobre los receptores α y β-adrenérgicos en diversas células. Aunque la mayoría de los feocromocitomas surgen de manera esporádica, también pueden asociarse al MEN 2A o al MEN 2B, la neurofibromatosis tipo I, la enfermedad de Sturge-Weber y la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL). Los feocromocitomas siguen la regla del 10% (10% son bilaterales, 10% son malignos, 10% son pediátricos, 10% son familiares y 10% son extrasuprarrenales).

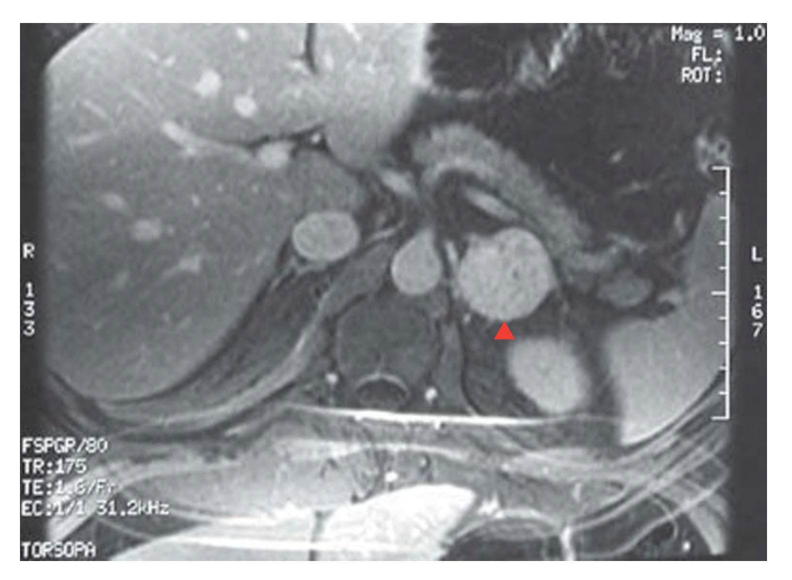


FIGURA 15-50 Feocromocitoma suprarrenal, resonancia magnética

Esta resonancia axial abdominal posgadolinio en T1 pone de manifiesto captación difusa de contraste (por la vascularización de la neoplasia) en un feocromocitoma (▲) que reemplaza a la glándula suprarrenal izquierda. Este paciente tenía hipertensión, taquicardia, palpitaciones, cefalea, temblor y diaforesis, junto con elevación de la concentración plasmática de noradrenalina. La hipertensión es con frecuencia mantenida y, más raramente, de tipo episódico, aunque esta última hace pensar más en el feocromocitoma. El paciente también tenía aumento de catecolaminas libres en la orina, ácido vanililmandélico y metanefrinas. Las disritmias cardíacas pueden causar muerte súbita. El anestesiólogo puede registrar una elevación de la presión arterial cuando el cirujano manipula el tumor al resecarlo.



FIGURA 15-51 Feocromocitoma suprarrenal con reacción cromafín, vista macroscópica

Un «truco mágico» tradicional de la patología es la demostración de la reacción cromafín, según la cual el tejido pardo del feocromocitoma se convierte en marrón al ser colocado en una solución reciente de dicromato potásico. La base de esta reacción es la oxidación de las abundantes aminas biógenas (catecolaminas) presentes en el citoplasma de las células neoplásicas. Además de las catecolaminas, estas neoplasias pueden también segregar ACTH (ocasionando el síndrome de Cushing) o somatostatina.

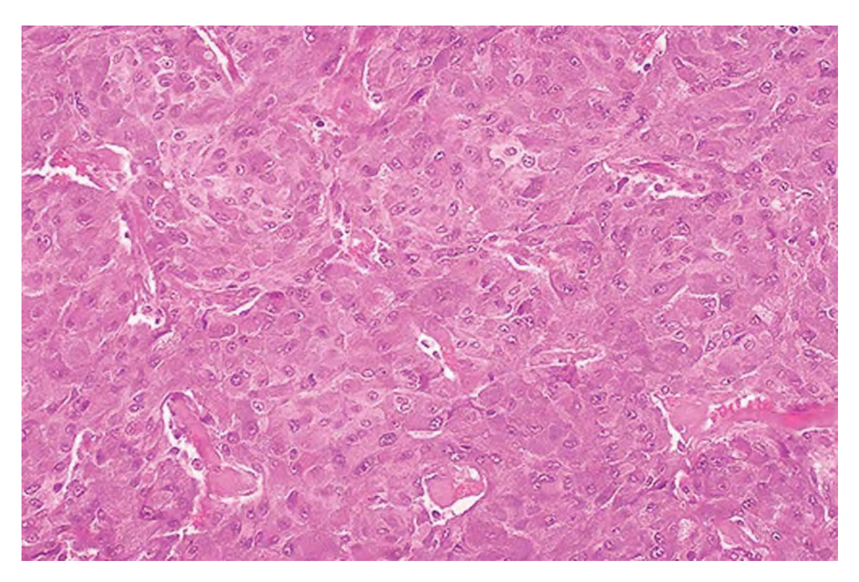


FIGURA 15-52 Feocromocitoma, vista microscópica

Este feocromocitoma se compone de grandes células cromafines (principales) que son entre poligonales y fusiformes y tienen un citoplasma rosado-amarillento. Las células se disponen en nidos *(Zellballen)* rodeados de células sustentaculares, de más pequeño tamaño, y de abundantes capilares. El aspecto microscópico no proporciona una información definitiva sobre el comportamiento biológico, de modo que la determinación de malignidad se basa en la presencia de invasión o metástasis. Los hallazgos de laboratorio son aumento de catecolaminas, ácido vanililmandélico y metanefrinas en la orina. Los síntomas pueden tratarse mediante bloqueantes adrenérgicos antes de la extirpación quirúrgica.

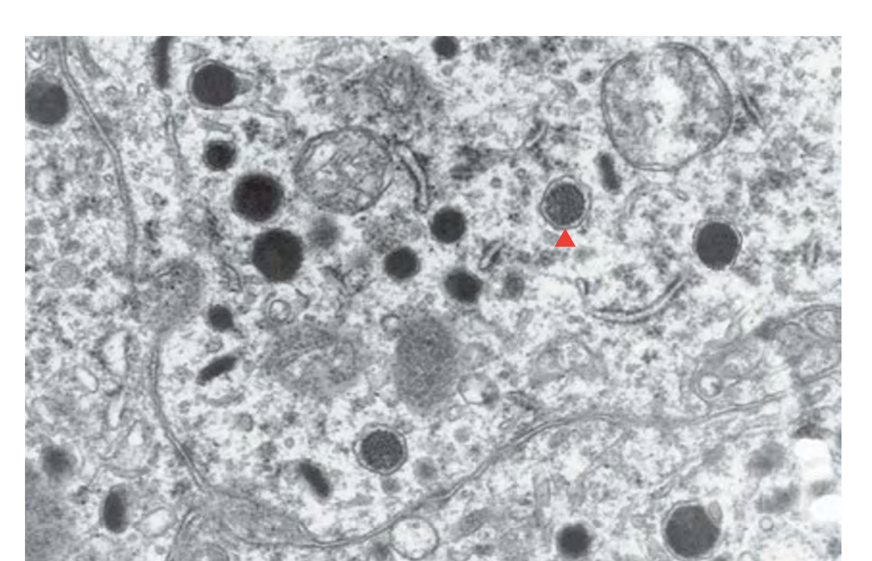


FIGURA 15-53 Feocromocitoma suprarrenal, microscopia electrónica

Mediante microscopia electrónica se comprueba que las células cromafines (principales) del feocromocitoma, como las de otras neoplasias con diferenciación neuroendocrina, contienen en el citoplasma gránulos neurosecretores oscuros, redondos y limitados por una membrana (▲). En los feocromocitomas estos gránulos almacenan catecolaminas. La tinción inmunohistoquímica para cromogranina y sinaptofisina es positiva en las células principales, mientras que las células sustentaculares son positivas para S-100, que es una proteína que se une al calcio. La elevación mantenida de las concentraciones de catecolaminas puede producir una miocardiopatía por catecolaminas, complicada con insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias.

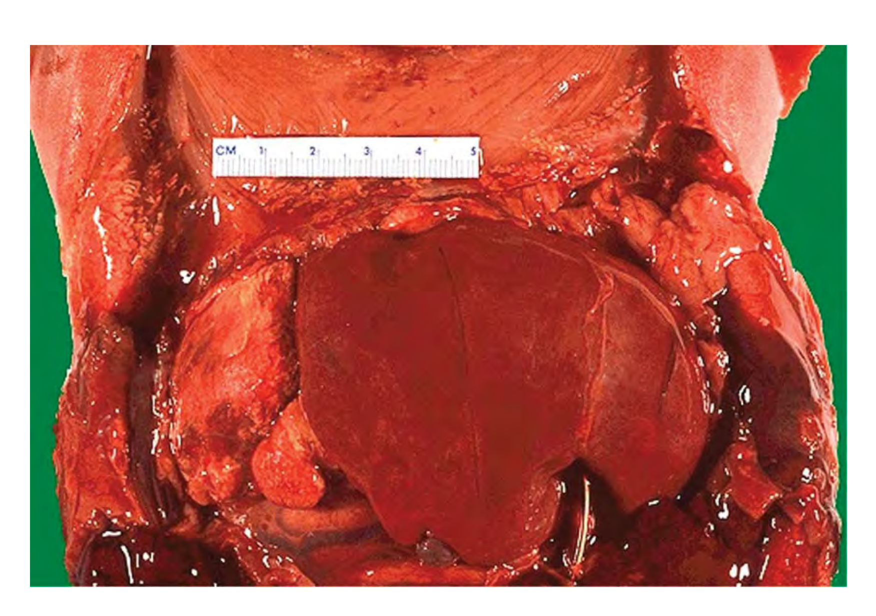


FIGURA 15-54 Neuroblastoma suprarrenal, vista macroscópica

En este recién nacido, el aumento de tamaño del abdomen estaba causado por un neuroblastoma congénito de la glándula suprarrenal derecha. Esta masa irregular, parduzca y con hemorragia es un neuroblastoma de gran tamaño que desplaza el hígado hacia la izquierda. La mayoría de estas neoplasias surgen en los 3 primeros años de vida y, a pesar del estadio avanzado de este caso, los neuroblastomas tienen un mejor pronóstico global en la lactancia. Con frecuencia hay amplificación del gen *N-myc*. Como en los adultos, los feocromocitomas también pueden afectar a los paraganglios extrasuprarrenales en los niños.

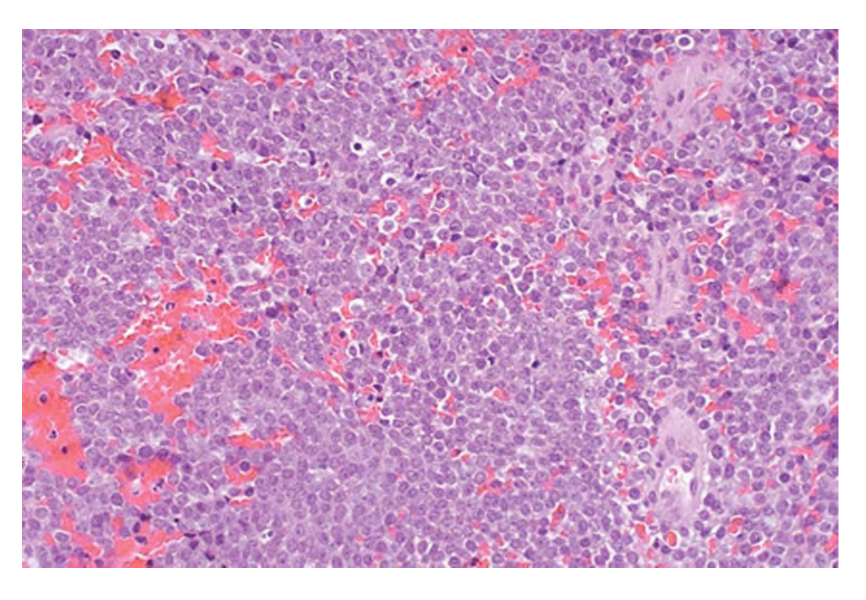


FIGURA 15-55 Neuroblastoma suprarrenal, vista microscópica

El neuroblastoma es uno de los tumores de «células pequeñas redondas azules», que se ven más a menudo en los niños. Obsérvese la población de células redondas azules, que recuerdan a los neuroblastos embrionarios. Estas neoplasias pueden alcanzar un gran tamaño en el retroperitoneo antes de que se detecten.
A menudo contienen áreas focales de necrosis y calcificación. Pueden detectarse porque segregan ácido homovanílico, que es un precursor en la síntesis de catecolaminas, así como ácido vanililmandélico, dopamina y noradrenalina, aunque no en cantidades tan grandes como los feocromocitomas. Puede haber hipertensión en algunos casos.



FIGURA 15-56 Glándula pineal normal, vista macroscópica

La glándula pineal normal (▲) está situada en el tercer ventrículo, por encima de los tubérculos cuadrigéminos superiores (■), por debajo del esplenio (*) del cuerpo calloso, y entre el pulvinar derecho (▶) y el pulvinar izquierdo (◀) del tálamo. Las astas posteriores (□) de los ventrículos laterales tienen plexo coroideo (+). La pineal elabora la hormona melatonina, que desempeña un papel en el mantenimiento de los ritmos circadianos normales.

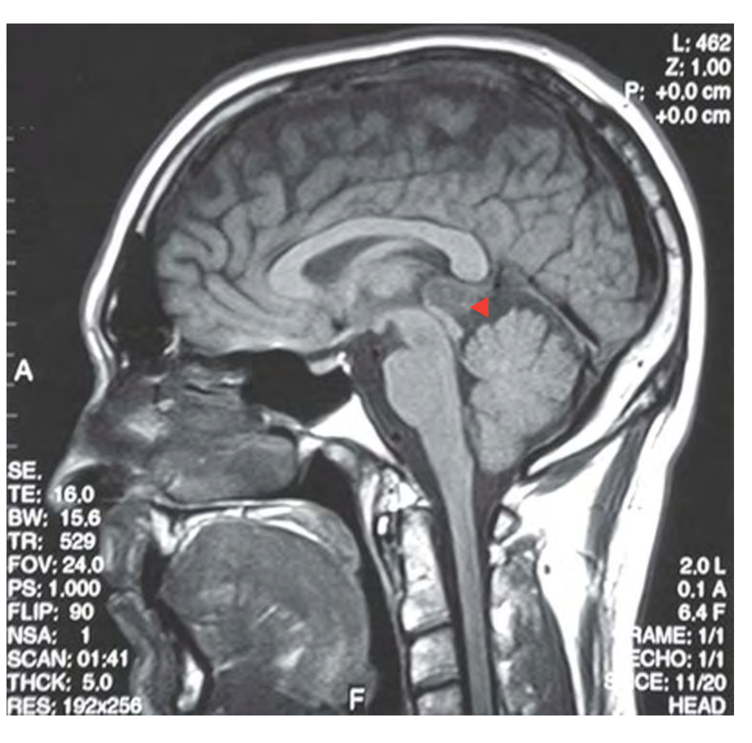


FIGURA 15-57 Pineocitoma, resonancia magnética

En esta RM sagital en T1 hay una masa (◀) en la región de la glándula pineal. Se trata de un pineocitoma, que se presenta con más frecuencia en los adultos como una lesión circunscrita y de crecimiento lento, que puede comprimir las estructuras vecinas pero no las invade. El crecimiento de la masa puede ocluir el acueducto de Silvio y causar hidrocefalia. Es de difícil extirpación, debido a la localización. Los pineoblastomas afectan a los niños y se extienden por el líquido cefalorraquídeo mediante siembra.

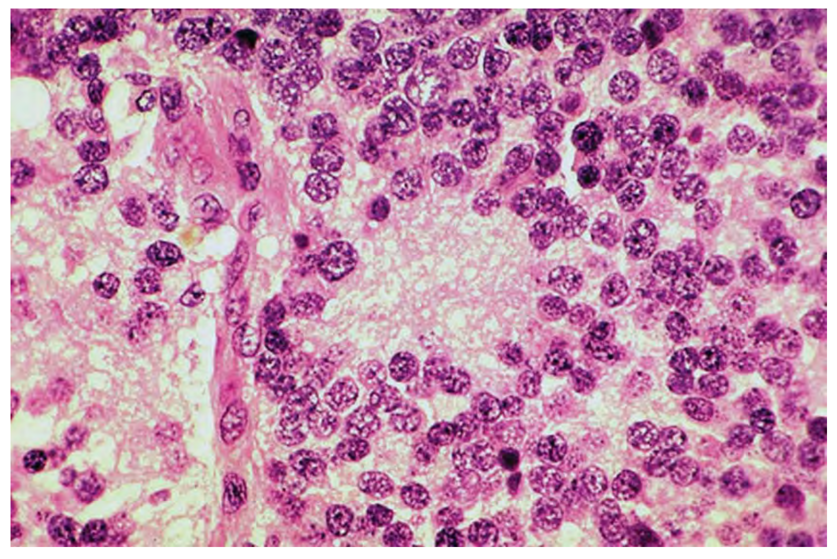


FIGURA 15-58 Pineocitoma, vista microscópica

Este pineocitoma tiene grandes rosetas de Homer Wright, con áreas centrales acelulares formadas por los procesos citoplasmáticos de las células tumorales, cuyos núcleos redondeados u ovales se sitúan en la periferia. Desde el punto de vista histológico, estos tumores recuerdan a la glándula pineal normal, con nidos de células bien diferenciadas.

CAPÍTULO 16



Piel

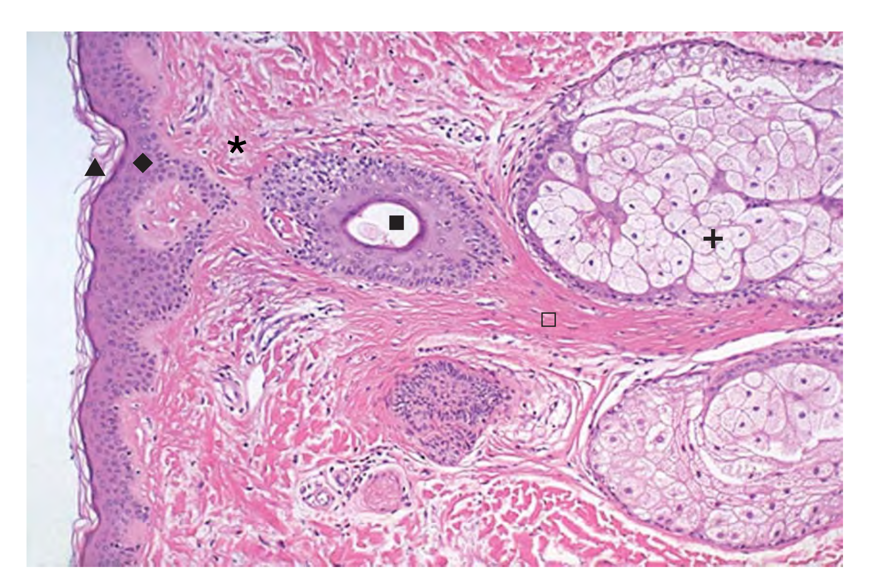


FIGURA 16-1 Piel normal, vista microscópica

Aquí se muestra el aspecto histológico de la piel normal. A la izquierda está la epidermis. Una fina capa de queratina (▲) recubre la epidermis. Esta capa queratinizada es más gruesa en las palmas de las manos y las plantas de los pies y en las áreas de la superficie corporal sometidas a roce e irritación persistentes. Bajo la epidermis (◆) se halla la dermis (*), que contiene tejido conectivo con colágeno y fibras elásticas. En el centro puede verse un folículo piloso (■) con glándulas sebáceas circundantes (+). Asociado al folículo piloso hay un pequeño haz de músculo liso (□) conocido como *arrector del pelo*, cuya contracción hace que los pelos se pongan de punta y, en los ambientes fríos, provoca la «carne de gallina».

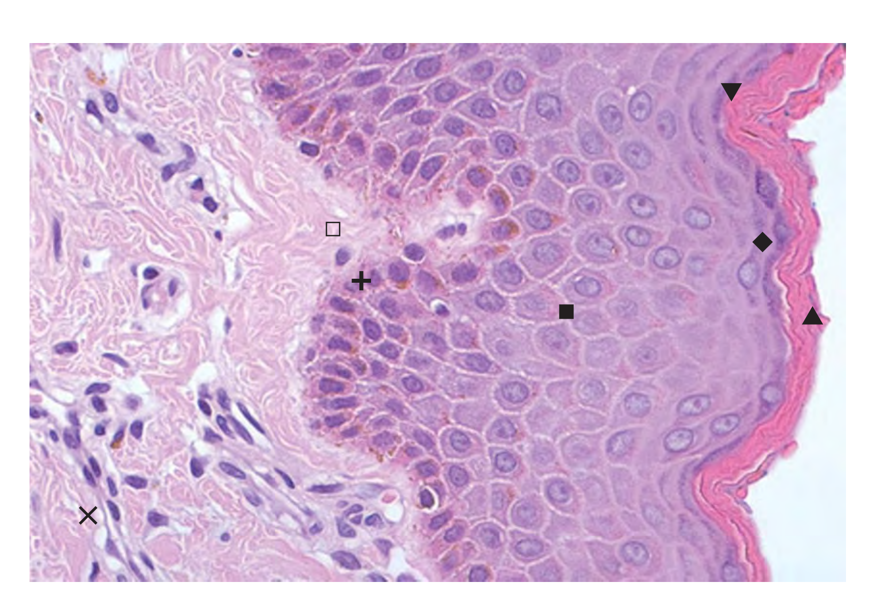


FIGURA 16-2 Piel normal, vista microscópica

A gran aumento, la piel está cubierta por una capa de queratina acelular llamada *estrato córneo* (▲), que continuamente se descama. Bajo esta capa se halla el casi indistinguible estrato lúcido (▼), más oscuro y delgado. La capa más externa de células epidérmicas tiene gránulos citoplasmáticos prominentes de color violeta y se denomina *estrato granuloso* (◆). A continuación se sitúa la capa más gruesa, el *estrato espinoso* (■), con células poliédricas que tienen puentes intercelulares prominentes. La capa de células basales (+) descansa sobre la membrana basal. En este caso hay pigmentación melánica prominente, de color marrón, en la zona basal. La dermis papilar superficial (□) tiene pequeños vasos capilares (×), que desempeñan un papel en la regulación de la temperatura.

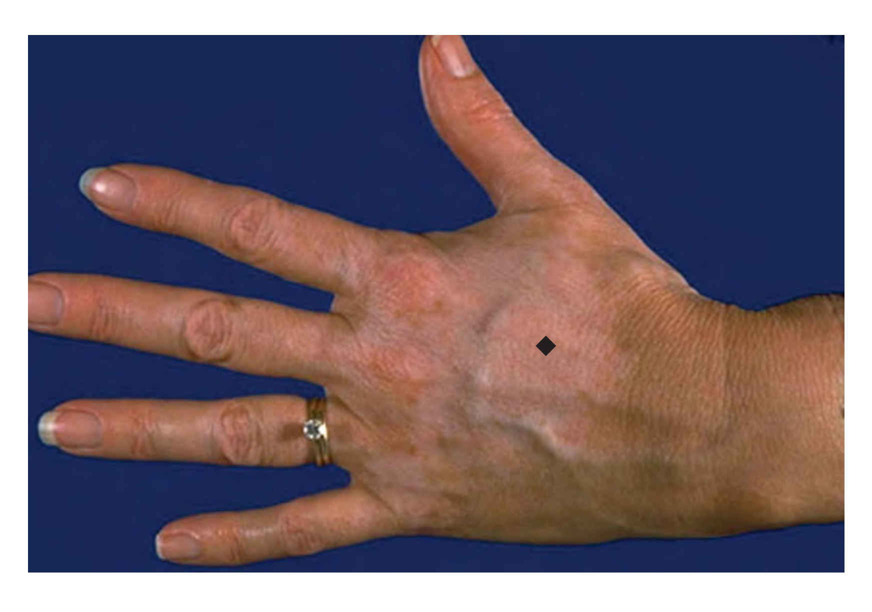


FIGURA 16-3 Vitíligo, vista macroscópica

En esta mano se observan áreas irregulares de hipopigmentación (◆) de la piel. Se trata de una forma localizada de hipopigmentación (a diferencia de la forma difusa, conocida como *albinismo oculocutáneo*). Muchos casos localizados son idiopáticos, aunque a veces puede haber una enfermedad sistémica. Desde el punto de vista microscópico, no hay melanocitos en las áreas de vitíligo. El grado de pigmentación de la piel se relaciona con la actividad de los melanocitos, que mediante la enzima tirosinasa dan lugar a la formación de gránulos pigmentados de melanina. Los gránulos pasan a los queratinocitos adyacentes a través de los largos procesos citoplasmáticos de los melanocitos.



FIGURA 16-4 Pecas, vista macroscópica

Efélide es una palabra refinada para designar a la peca. Las pecas son un tipo de hiperpigmentación que afecta a algunos individuos de tez clara, en particular a los pelirrojos. Se inician en la infancia y la extensión se relaciona con la cantidad de exposición solar. Desde el punto de vista microscópico, el número de melanocitos de la piel es normal, pero hay un aumento focal de la producción de melanina en cada melanocito. No hay aumento del riesgo de malignidad.

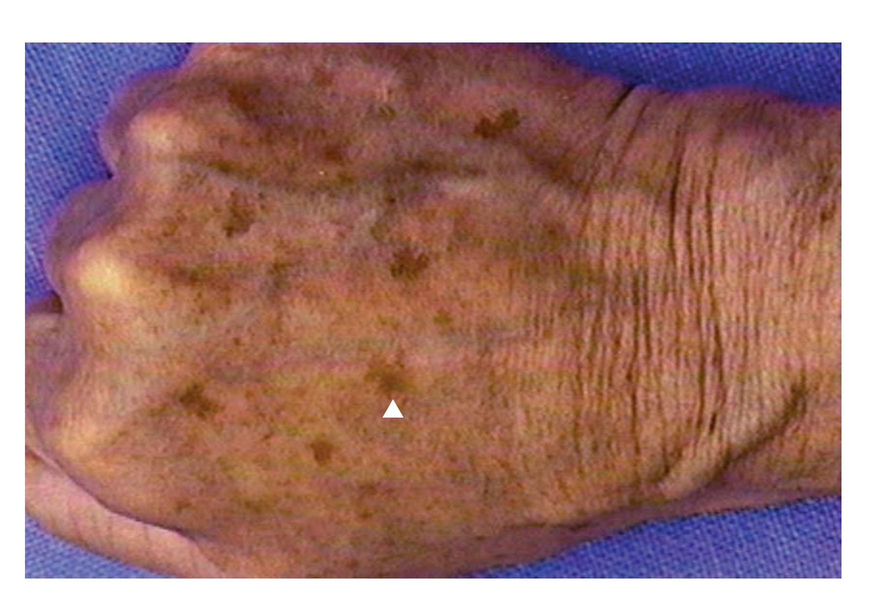


FIGURA 16-5 Manchas seniles, vista macroscópica

En esta mano hay manchas seniles que reciben el nombre de *lentigo senil* (▲) y son frecuentes en las áreas de exposición solar de los ancianos. Quizás el 90% de la población blanca mayor de 70 años tiene una o más. Son lesiones planas con bordes irregulares, a menudo múltiples y que oscilan entre un tamaño puntiforme y 1 cm de diámetro. No tienen más significación que la referida a los aspectos cosméticos. No experimentan cambios en respuesta a la exposición solar.

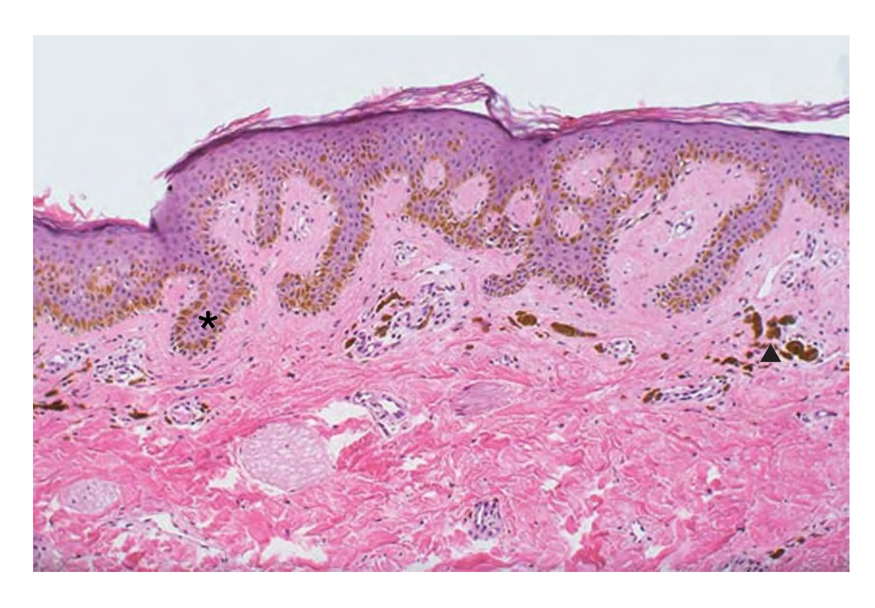


FIGURA 16-6 Lentigo senil, vista microscópica

Éste es el aspecto microscópico del lentigo senil. Las crestas interpapilares (*) de la epidermis son alargadas y tienen forma de «porra» o son tortuosas. Los melanocitos están aumentados en número en la capa basal de la epidermis y hay melanófagos (▲) cargados de gránulos marrones de melanina en la porción más profunda de la dermis papilar, inmediatamente por encima de la dermis reticular, de color rosado más oscuro. Este proceso es localizado y benigno.



FIGURA 16-7 Tatuaje, vista macroscópica

El tatuaje es una práctica que tiene miles de años de antigüedad. En muchos grupos culturales humanos los tatuajes tienen un profundo significado. Los rituales pueden ser muy útiles para los grupos sociales, siempre que nadie resulte dañado. El pigmento de los tatuajes se transfiere a la dermis con una aguja, de modo que puede haber riesgo de infección por el procedimiento de tatuaje. El tatuaje tiende a perder definición e intensidad con el tiempo. La escisión de un tatuaje puede ser difícil; se puede utilizar el láser para vaporizar los gránulos de pigmento situados bajo la epidermis, pero esto puede ser laborioso y consumir mucho tiempo. La escisión en fecha posterior es más probable que se emprenda si las concentraciones sanguíneas de etanol en el momento del tatuaje eran elevadas.

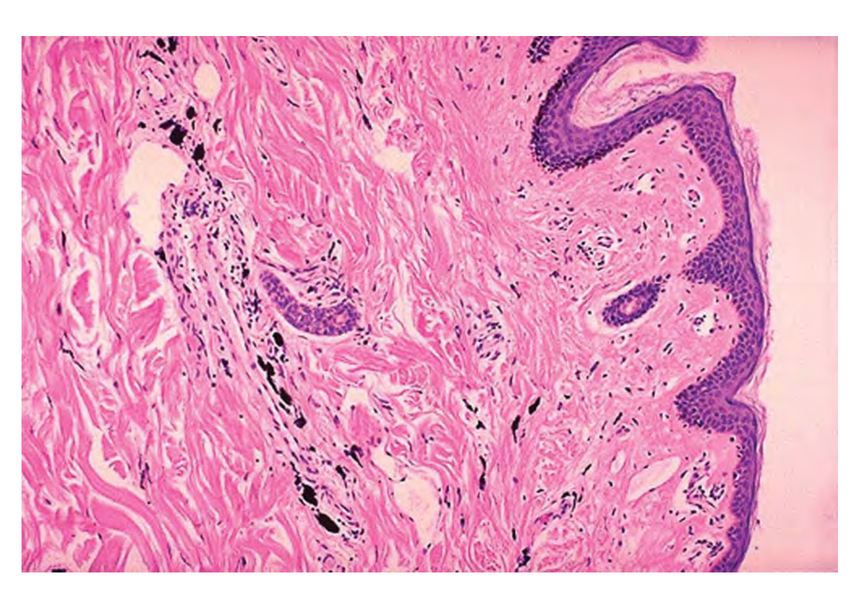


FIGURA 16-8 Tatuaje, vista microscópica

El pigmento del tatuaje (visible aquí como gránulos negros) se introduce en la dermis con una aguja. Obsérvese que el pigmento está situado profundamente en la dermis; por tanto, es difícil eliminar o cambiar un tatuaje. A la larga, el pigmento puede ser fagocitado por macrófagos dérmicos, que lo pueden concentrar o redistribuir, borrando el patrón, en particular si el diseño es complejo. Los diferentes pigmentos de los tatuajes proporcionan diferentes colores. Algunos pigmentos, como los de color verde, pueden provocar fotosensibilidad. En el procedimiento de tatuaje, la aguja puede introducir agentes infecciosos.

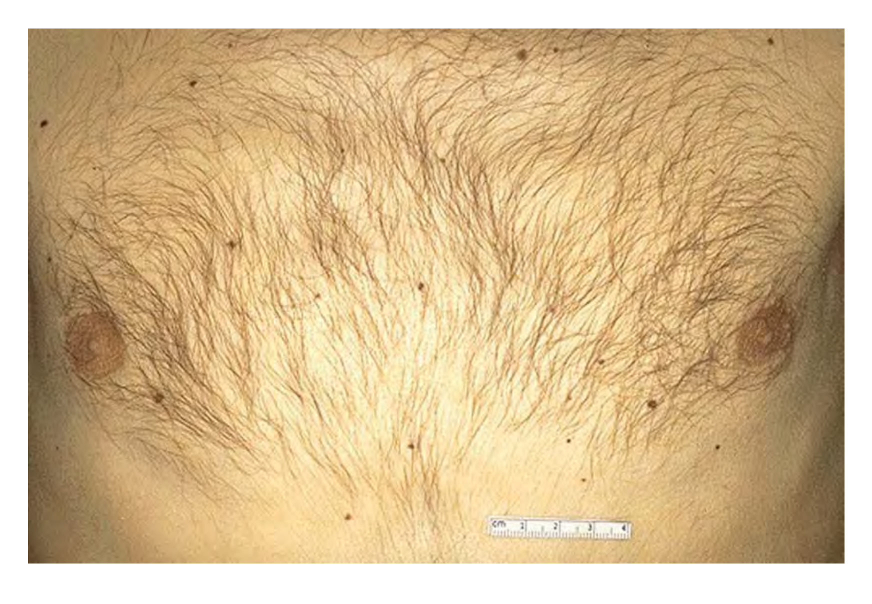


FIGURA 16-9 Nevus melanocíticos, vista macroscópica

Obsérvense las lesiones marrones bien circunscritas en la piel de la cara anterior del tórax. El nevus melanocítico es una pequeña lesión de color marrón, aplanada o ligeramente elevada y con bordes nítidos, que es muy frecuente en los individuos de tez clara. Estas lesiones se denominan comúnmente *lunares*. Los nevus suelen medir menos de 0,6 cm de diámetro y tienden a crecer muy lentamente y a retener el mismo grado uniforme de pigmentación y los mismos contornos nítidos, de modo que apenas parecen cambiar con el tiempo. Estos nevus son benignos, sin riesgo de malignidad posterior, pero deben distinguirse de lesiones más agresivas.





FIGURA 16-10 Nevus melanocíticos, vista macroscópica

En la ilustración izquierda se ve un nevus con halo, así llamado porque el área central pigmentada está rodeada por una zona más clara. Los nevus pueden variar considerablemente en su aspecto: desde plano hasta elevado y desde pálido hasta muy oscuro. Sin embargo, la mayoría son lesiones pequeñas y bien circunscritas que apenas parecen cambiar o cambian muy lentamente. En la ilustración derecha, correspondiente a la zona superior de la espalda, hay un gran nevus pigmentado plano que a veces se denomina mancha *café-au-lait*. Los nevus de mayor tamaño a menudo son congénitos y pueden extenderse a la dermis profunda. Los nevus congénitos de muy gran tamaño tienen un riesgo aumentado de melanoma maligno.

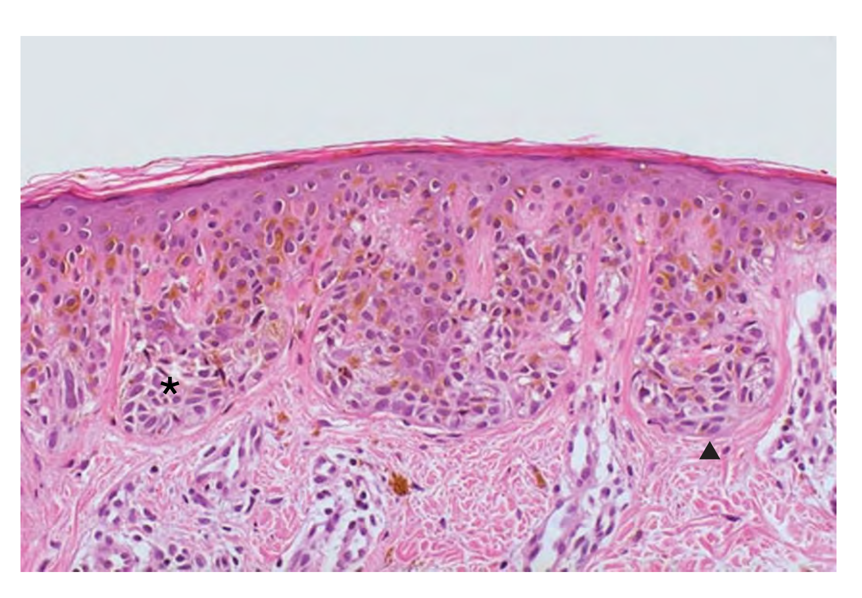


FIGURA 16-11 Nevus de la unión, vista microscópica

Ésta es la fase inicial de un nevus de la unión, o nevus nevocelular. Se le denomina *nevus de la unión* porque hay células névicas formando nidos (*) en la epidermis inferior. A medida que los nidos de células continúan «desprendiéndose» (▲) a la dermis superior, la lesión puede pasar a denominarse *nevus compuesto*. A diferencia del melanoma, no hay atipia significativa de las células névicas ni inflamación de la dermis adyacente. Además, se produce el efecto de maduración, según el cual las células névicas de la epidermis inferior tienden a ser de mayor tamaño y tener más pigmento, mientras que las que penetran más profundamente en la dermis son más pequeñas y tienen poco o ningún pigmento. Esta maduración microscópica, con diferenciación a células más pequeñas, ayuda a distinguir entre esta lesión y el melanoma maligno.

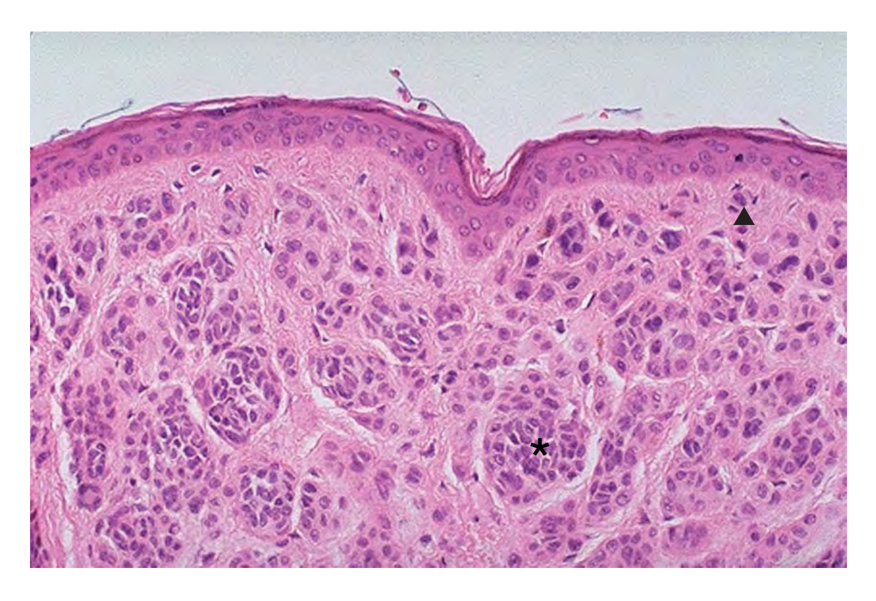


FIGURA 16-12 Nevus intradérmico, vista microscópica

Esta lesión se denomina *nevus intradérmico* porque las células névicas (melanocitos que se transforman a células redondas que proliferan formando agregados y nidos [*]) se localizan sólo en la dermis, aunque en estrecha proximidad (▲) a la epidermis. Se considera que ésta es una fase tardía del nevus de la unión (nevocelular), en la cual se ha perdido la conexión de las células névicas con la epidermis. La naturaleza benigna de las células névicas se confirma por su aspecto pequeño y uniforme. Las células se agregan en nidos y cordones, que no están encapsulados y pueden mezclarse con las estructuras anexiales. Las células névicas (derivadas de los melanocitos) tienen citoplasma claro y pequeños núcleos redondos azules, sin nucléolos prominentes ni mitosis.

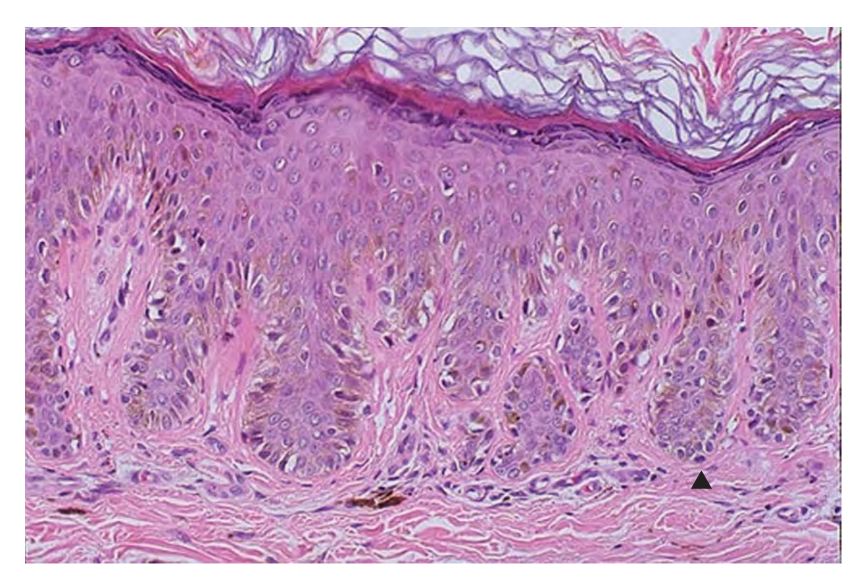


FIGURA 16-13 Nevus displásico, vista microscópica

Esta hiperplasia melanocítica atípica se sitúa desde el punto de vista histológico «entre» un nevus melanocítico claramente benigno y un melanoma maligno. En la unión dermoepidérmica hay un aumento del número de melanocitos, algunos de ellos con rasgos atípicos como núcleos grandes e irregulares (▲). En general, son mayores de 0,5 cm y tienen una distribución irregular del pigmento. Un proceso hereditario familiar en el cual se dan estas lesiones es el síndrome del nevus displásico (o síndrome del melanoma familiar), que se asocia a un riesgo aumentado de desarrollar melanoma maligno. Hay una mutación del gen *CDNK2*, con la consiguiente producción anormal de p16INK4A, que es un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas.

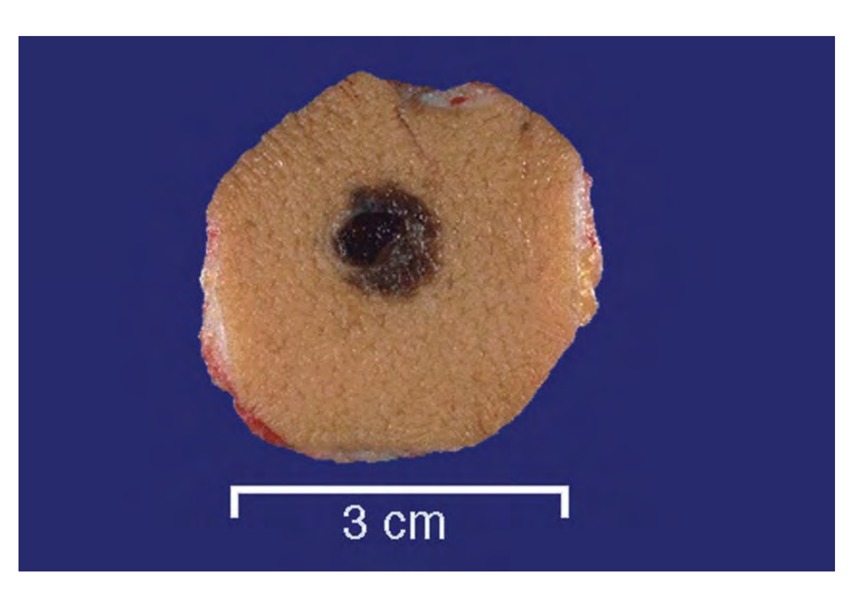


FIGURA 16-14 Melanoma maligno, vista macroscópica

Este melanoma maligno ha sido resecado con márgenes amplios. Aunque la lesión tiene tan sólo 1 cm de tamaño, posee bordes irregulares, pigmentación variable y superficie irregular, todos los cuales son signos preocupantes. Los melanomas comienzan con una fase de crecimiento radial, pero con el tiempo inician una fase de crecimiento vertical, profundizando en la dermis y desarrollando la capacidad de metastatizar a localizaciones distantes. El pronóstico de los pacientes con melanoma maligno se correlaciona mejor con la profundidad de la invasión, valorada al microscopio en la lesión resecada. Las lesiones de mayor tamaño tienen más probabilidad de haber invadido más profundamente. La exposición al sol de las personas de tez clara se asocia a un riesgo aumentado de melanoma maligno.

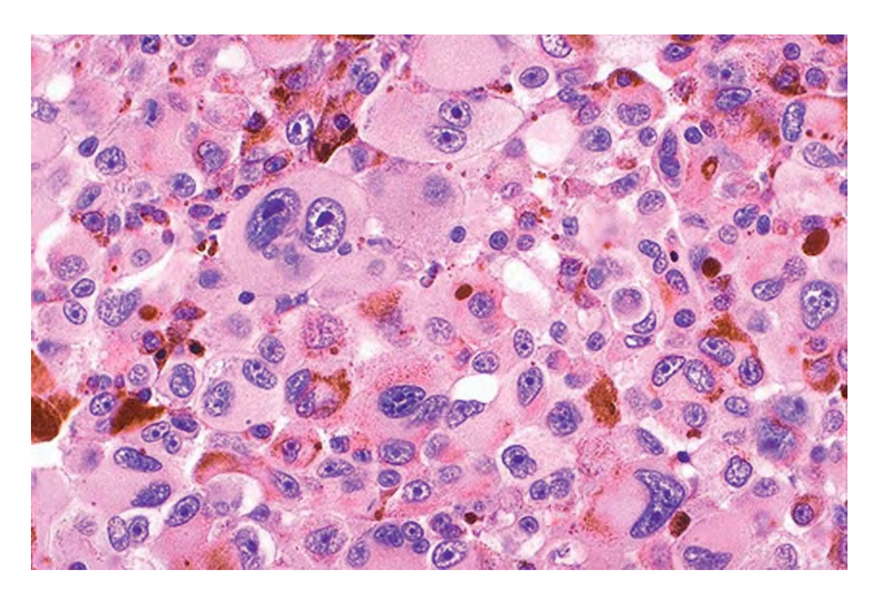


FIGURA 16-15 Melanoma maligno, vista microscópica

Esta neoplasia se compone de grandes células poligonales (o fusiformes en algunos casos) que tienen núcleos muy pleomorfos y grandes nucléolos. Esta neoplasia fabrica pigmento melánico marrón. Las células de los melanomas pueden sintetizar cantidades muy variables de pigmento, incluso dentro de la misma lesión. Esto produce la variabilidad característica de la pigmentación de los melanomas, rasgo que ayuda a distinguirlos de los nevus benignos. Algunos melanomas pueden sintetizar tan poco pigmento que su aspecto macroscópico sea «amelanótico».

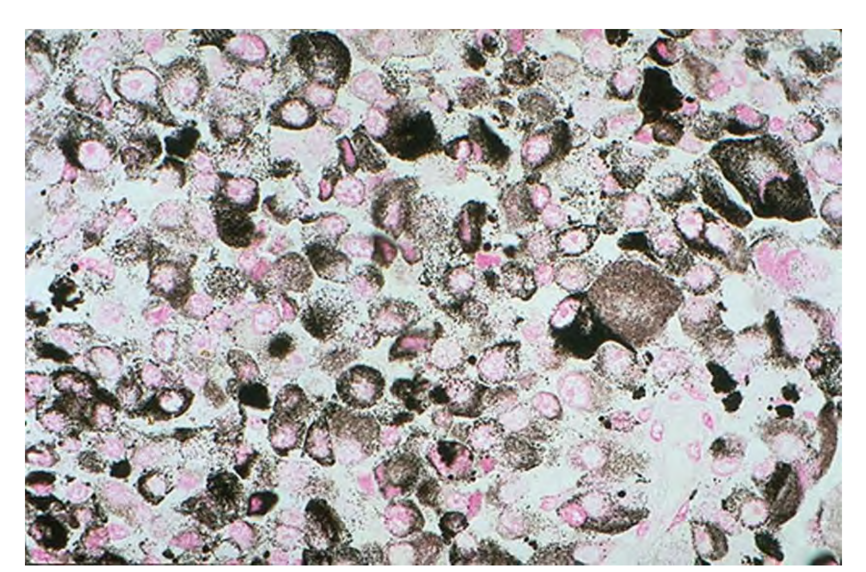


FIGURA 16-16 Melanoma maligno, vista microscópica

Esta tinción de plata de Fontana-Masson (tinción de melanina) pone de manifiesto pigmento melánico, en forma de fino polvo negro, en el citoplasma de las células neoplásicas de un melanoma maligno. Tanto los melanomas malignos familiares como los esporádicos pueden tener mutaciones del gen *CDKN2A (p16INK4A)*, que codifica un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas. También se han identificado mutaciones de los genes *BRAF* y *CDK4*.

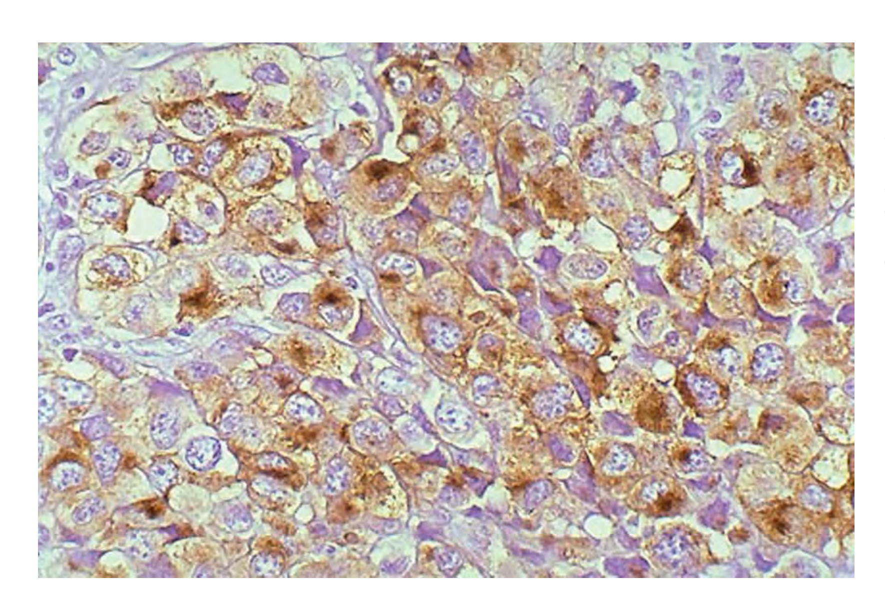


FIGURA 16-17 Melanoma maligno, vista microscópica

Diversas tinciones inmunohistoquímicas pueden ser útiles para distinguir una lesión metastásica de un melanoma, en particular cuando las células son pobremente diferenciadas o anaplásicas. Las células neoplásicas poligonales que aquí se muestran se tiñen positivamente para HMB-45, lo cual sugiere que la neoplasia primaria es un melanoma. La tinción de melan-A también es muy específica para el melanoma.

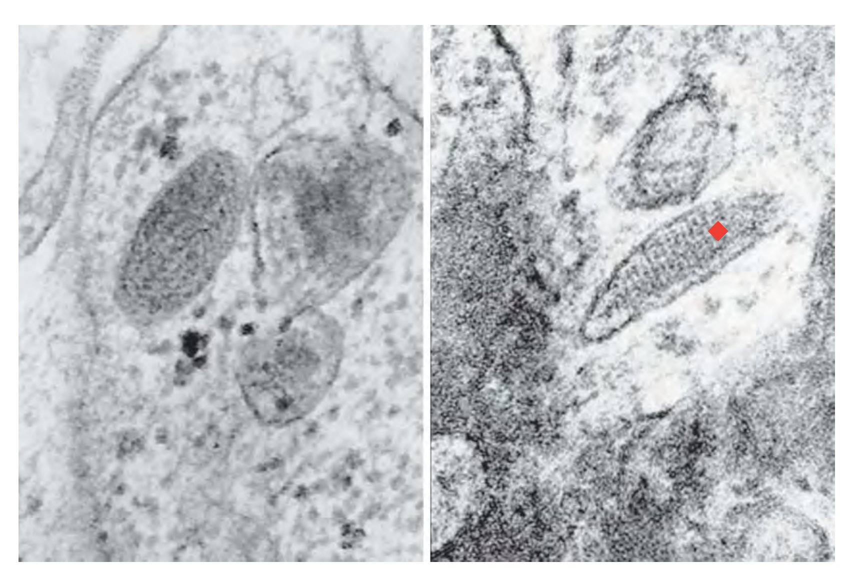


FIGURA 16-18 Melanoma maligno, microscopia electrónica

A veces un melanoma no es lo suficientemente bien diferenciado para poner de manifiesto la típica pigmentación melánica en el examen macroscópico ni incluso en el histológico. Mediante microscopia electrónica puede comprobarse que la neoplasia es un melanoma si se identifican premelanosomas. Aquí se muestran dos ejemplos de premelanosomas (◆), que son estructuras ovoideas con un patrón desdibujado de barras que recuerda a zapatos de nieve en miniatura.




FIGURA 16-19 Queratosis seborreica, vista macroscópica

Éstos son ejemplos de una lesión muy frecuente en los ancianos: la queratosis seborreica. Se trata de lesiones de crecimiento lento que suelen afectar a la piel de la cara, el cuello y el tronco superior. Se forman placas rugosas, con forma de moneda, que varían entre unos milímetros y varios centímetros. En general son de coloración marrón, pero la cantidad de pigmentación varía entre las diferentes lesiones. Al examinar más de cerca la lesión, la queratina parece erupcionar por los pequeños poros de la superficie.



FIGURA 16-20 Queratosis seborreica, vista macroscópica

La queratosis seborreica tiene el aspecto de haber sido «pegada» a la piel, como puede verse en el corte transversal de esta lesión con superficie rugosa, aspecto nodular y coloración marronácea, que se extiende por encima del nivel de la epidermis circundante. En algunos casos puede haber una fase de crecimiento en profundidad, en cuyo caso se emplea el término de *queratosis folicular invertida*. Las lesiones de la queratosis seborreica aumentan de tamaño lentamente. El único problema real que ocasionan es de tipo estético. Nunca son malignas.

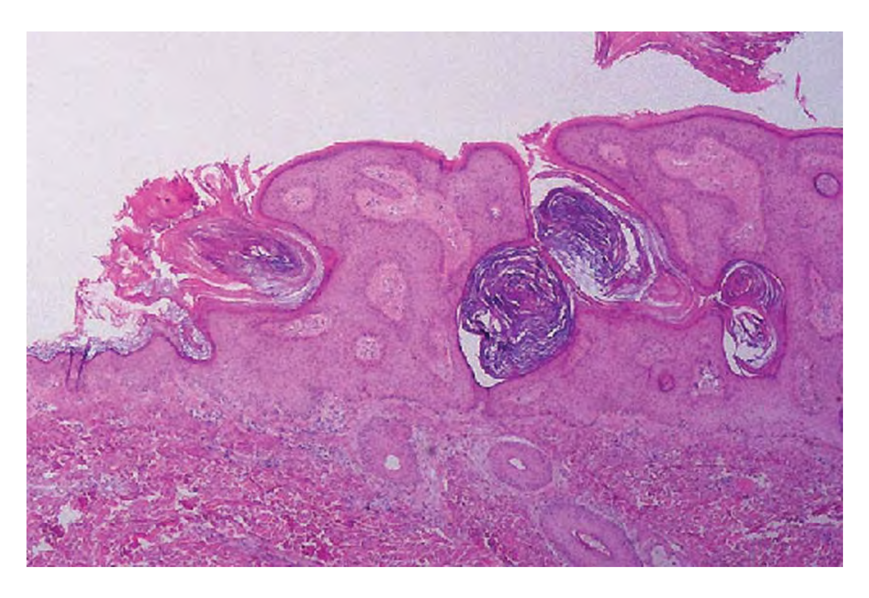


FIGURA 16-21 Queratosis seborreica, vista microscópica

Obsérvese cómo esta queratosis seborreica está formada por epitelio escamoso bien diferenciado de aspecto benigno y cómo la lesión se extiende por encima del nivel de la epidermis circundante (visible a la izquierda), produciendo la impresión de estar «pegada» a la piel. Las amplias bandas de células epidérmicas de aspecto normal tienen grandes quistes «córneos» llenos de queratina entre ellas. Cuando se irritan por el rascado o el roce, las lesiones pueden aumentar de tamaño debido a la inflamación y el edema.

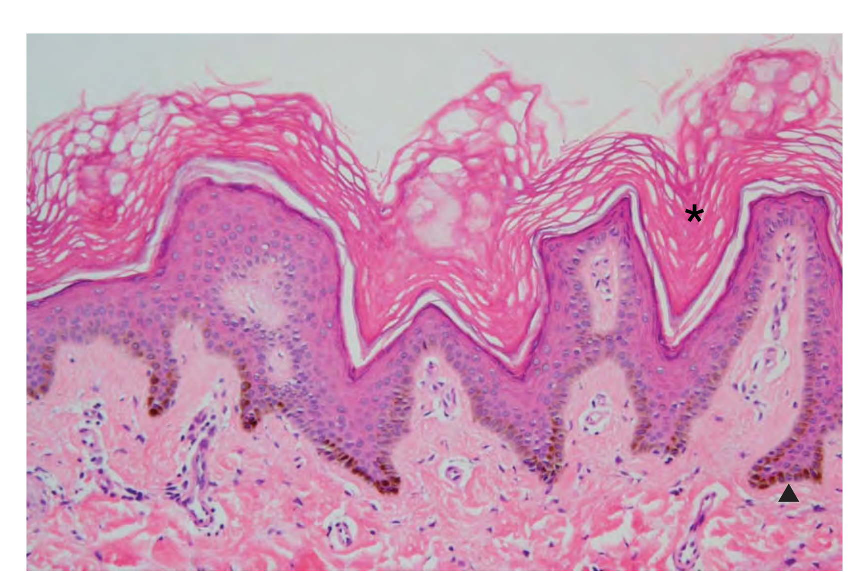


FIGURA 16-22 Acantosis *nigricans*, vista microscópica

Estas lesiones hiperpigmentadas se localizan en las flexuras como el codo, la axila, el cuello y la ingle. La hiperpigmentación se debe al aumento de los gránulos de melanina en la capa basal de la epidermis. Aquí se ve papilomatosis con hiperqueratosis (*) e hiperpigmentación focal (▲) de la capa basal. La mayoría de los casos afectan a los niños y se asocian a un proceso autonómico dominante, a la obesidad o a una endocrinopatía. La aparición de la acantosis *nigricans* en los adultos puede presagiar un cáncer subyacente.





FIGURA 16-23 Pólipo fibroepitelial, vista macroscópica

Aquí hay dos ejemplos de pólipo fibroepitelial, cada uno de los cuales mide aproximadamente 0,6 cm de largo. Esta lesión, que también se conoce como *fibroma blando* y *acrocordon*, se presenta como una pápula o una especie de bolsa pedunculada que se halla conectada mediante un delgado pedículo a la piel del cuello, el tronco o las extremidades. Está recubierta por epidermis y su centro se compone de una proliferación laxa de tejido conectivo de la dermis reticular. Puede ocasionar molestias cuando aparece en la zona del cinturón o en la línea axilar, en donde produce roce e irritación. Al igual que ocurre con los hemangiomas y los nevus, pueden hacerse más numerosos durante el embarazo.

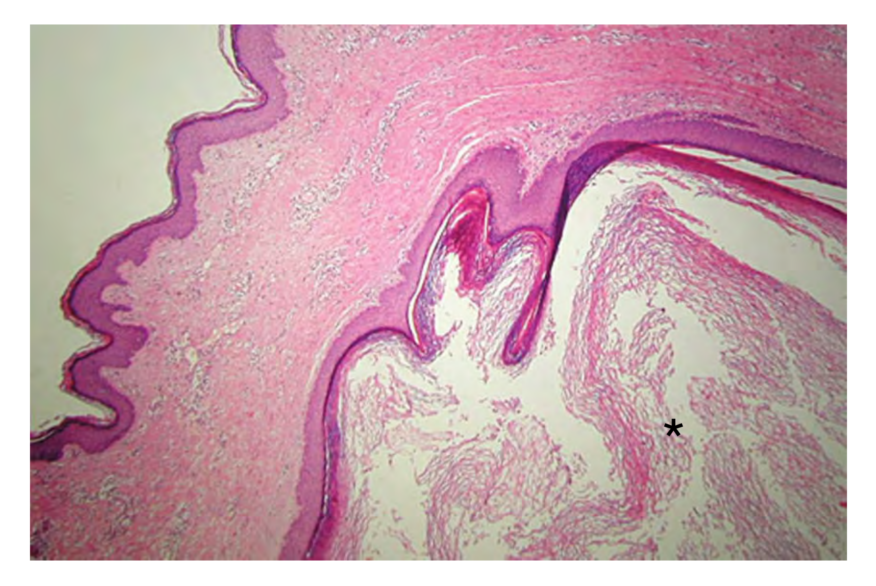


FIGURA 16-24 Quiste epitelial, vista microscópica

El quiste epitelial (también conocido como *quiste sebáceo*) fluctúa a la palpación y es desplazable. Se llena de residuos queratináceos blandos. El quiste sebáceo es frecuente y se forma cuando la epidermis crece en profundidad o cuando el epitelio del folículo piloso penetra en la dermis circundante. Hay descamación continua de queratina a la luz del quiste en expansión (*). Los quistes de mayor tamaño pueden sufrir traumatismos y romperse, induciendo alrededor una reacción inflamatoria que puede tener elementos agudos, crónicos y granulomatosos.

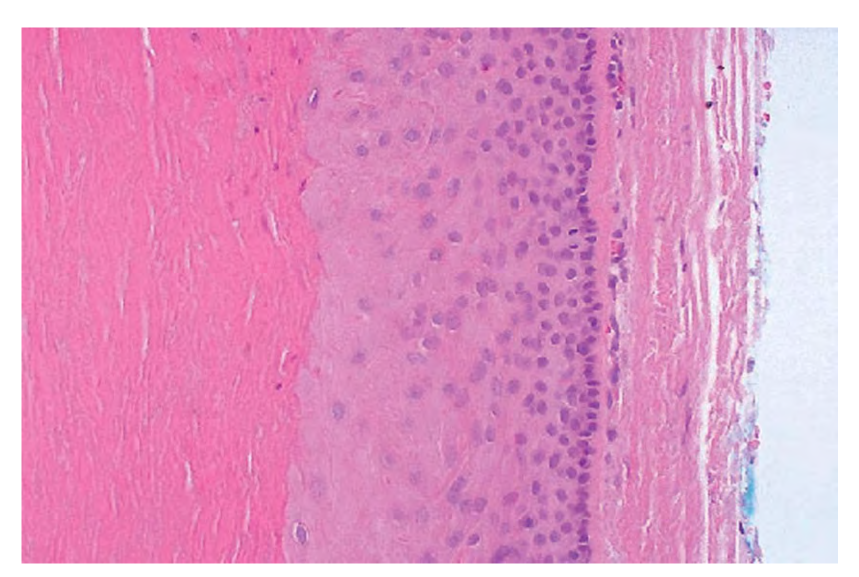


FIGURA 16-25 Quiste epitelial, vista microscópica

En este quiste epitelial se observa un ribete de tejido conectivo dérmico a la derecha. Estas lesiones afectan con más frecuencia a la cara, el cuero cabelludo, el cuello y el tronco. Suelen medir de 1 a 5 cm. Tienen una pared de epidermis que descama queratina, visible aquí a la izquierda como material rosado laminado, responsable del característico contenido blando del quiste que ha motivado la descripción clínica de *quiste sebáceo*. El quiste puede romperse y producir inflamación de cuerpo extraño. La ausencia de la capa de células granulares es muy característica de la variante conocida como *quiste triquilemal*, localizado bajo el cuero cabelludo.



FIGURA 16-26 Queratoacantoma, vista macroscópica

Esta lesión puede crecer rápidamente en semanas o meses, alcanzando un tamaño de uno a varios centímetros, lo que sugiere un comportamiento más agresivo que el que en realidad tiene. La presencia de mutaciones del gen *p53* sugiere que esta lesión es una variante del carcinoma de células escamosas. Sin embargo, el queratoacantoma puede ser una lesión autolimitada que incluso puede desaparecer de forma espontánea al cabo de unos meses. Se ve con más frecuencia en la piel expuesta al sol de los varones mayores de 50 años. Desde el punto de vista macroscópico, la lesión ofrece un aspecto nodular en cúpula, es simétrica y tiene un cráter central lleno de queratina.

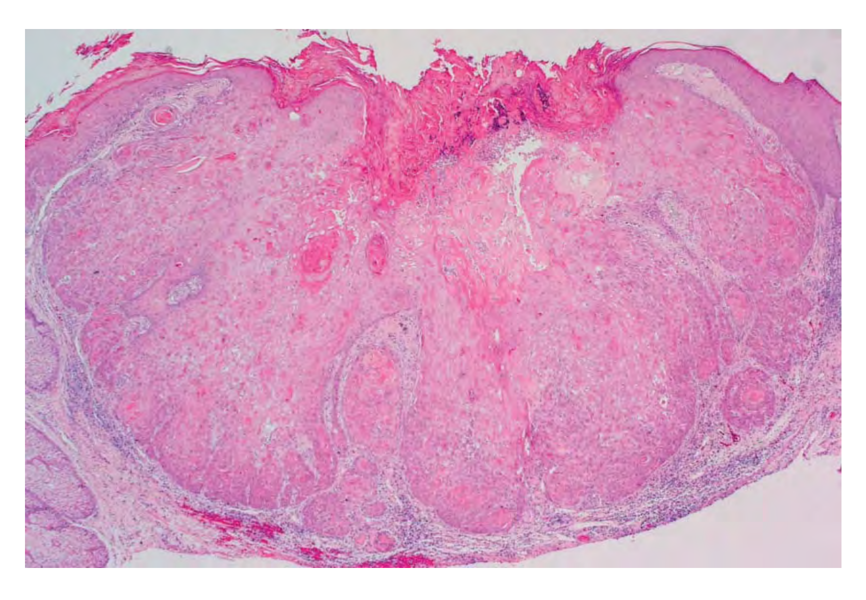


FIGURA 16-27 Queratoacantoma, vista microscópica

Obsérvese esta lesión endofítica crateriforme, con un tapón central de queratina y una proliferación de epitelio escamoso bien diferenciado que se extiende en profundidad, formando lengüetas y nidos en la dermis. La abundante producción de queratina produce la acumulación central de material queratináceo que parece erupcionar. La lesión se parece a un carcinoma escamoso bien diferenciado. Las células son de gran tamaño y tienen un prominente citoplasma hialino y mínima atipia.



FIGURA 16-28 Queratosis actínica, vista macroscópica

Esta lesión en forma de placa, irregular, rugosa y pardo-rojiza, está localizada en un área expuesta al sol (la oreja) y puede aumentar de tamaño con el tiempo. Las lesiones de la queratosis actínica suelen medir menos de 1 cm. Son potencialmente premalignas y pueden dar lugar a un carcinoma escamoso *in situ*, con capacidad de evolución a carcinoma escamoso invasivo. No es raro que los pacientes tengan más de una lesión en las áreas de la piel expuestas al sol. Si la lesión aparece en los labios, se denomina *queilitis actínica*. Puesto que los carcinomas escamosos a menudo surgen en áreas de queratosis actínica, se recomienda la escisión de estas lesiones.

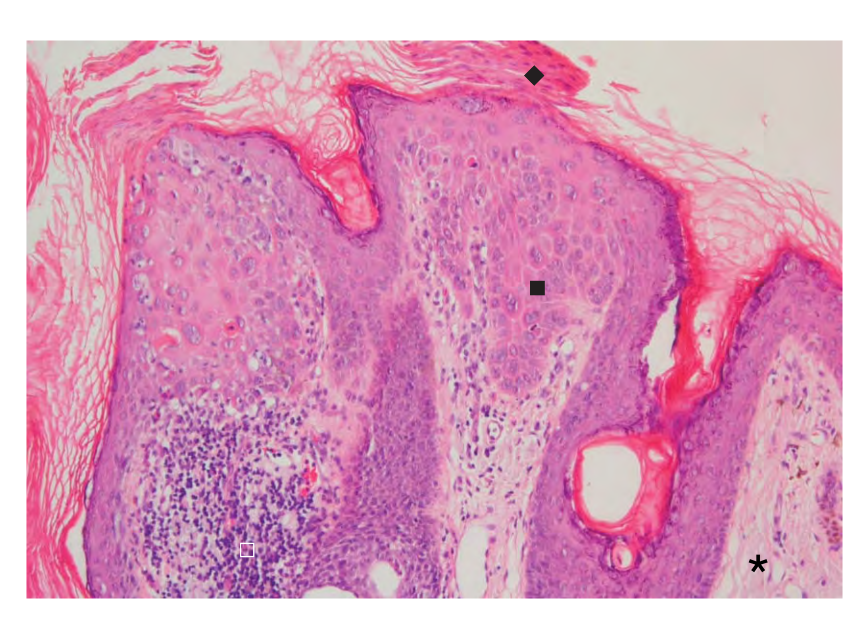


FIGURA 16-29 Cambios actínicos, vista microscópica

Aquí se aprecia daño actínico por exposición excesiva de la piel a los rayos ultravioleta (luz solar). Hay paraqueratosis (◆) y atipia de los queratinocitos (■) limitada a las capas profundas de la epidermis. El daño del colágeno y las fibras elásticas produce en la dermis áreas homogéneas de coloración azul pálida (*); este cambio se conoce como *elastosis solar*. Si el daño solar es más extenso, hay inflamación de la dermis (□), como en este caso. Los individuos de tez clara tienen mayor riesgo de desarrollar este proceso. El daño actínico se acumula y no es reversible. La pérdida de las fibras elásticas de la dermis contribuye al envejecimiento de la piel y a las arrugas.

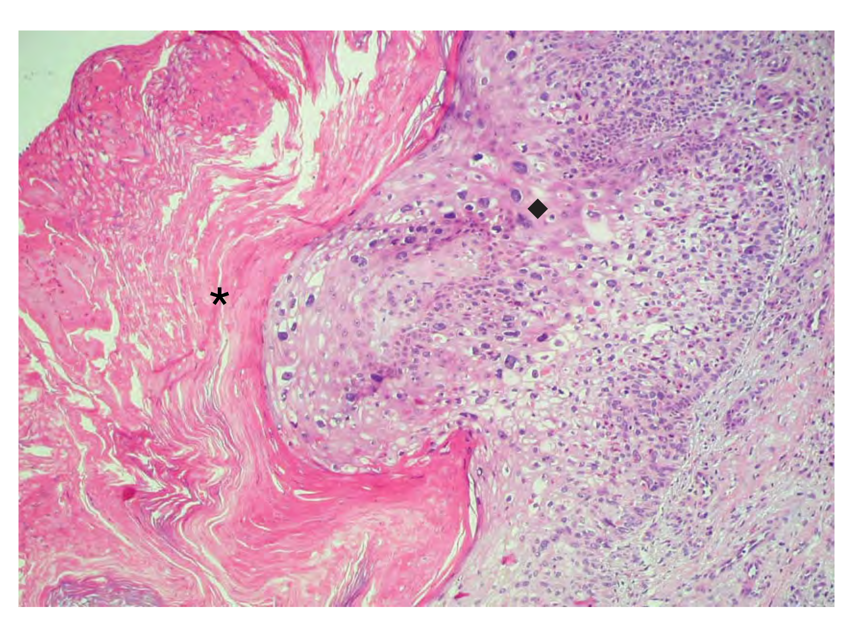


FIGURA 16-30 Carcinoma *in situ*, vista microscópica

En esta queratosis actínica hay pronunciada hiperqueratosis con una capa densa de queratina (*), visible a la izquierda. A veces la hiperqueratosis es tan pronunciada que da lugar a la formación de un «cuerno cutáneo» compuesto de queratina. La queratosis actínica tiene una predisposición a progresar a carcinoma de células escamosas. Obsérvese la atipia epitelial (◆), que afecta a todo el grosor de la epidermis y define a esta lesión como carcinoma escamoso *in situ*.



FIGURA 16-31 Carcinoma de células escamosas, vista macroscópica

Este pequeño nódulo del cuero cabelludo resultó ser un carcinoma escamoso, aunque un carcinoma basocelular podría tener un aspecto macroscópico similar. Los pacientes notan la presencia de estos tumores cuando aún son pequeños, por lo que no suelen haber invadido en profundidad ni metastatizado. Ésta es la razón por la cual es muy elevada la tasa de «curación» del cáncer de piel distinto del melanoma. Los carcinomas escamosos de la piel se relacionan con la cantidad de exposición solar previa, siendo los rayos UVB los más nocivos. La piel circundante puede poner de manifiesto queratosis actínica (cambios actínicos premalignos por daño solar a la epidermis). La infección por el papilomavirus humano (HPV) puede desempeñar un papel en el desarrollo de algunos de estos cánceres.



FIGURA 16-32 Carcinoma de células escamosas, vista macroscópica

Éste es un carcinoma escamoso ulcerado del dorso de la mano. Además de la exposición solar, los factores de riesgo del carcinoma escamoso de la piel son los carcinógenos como los alquitranes, las úlceras crónicas, las cicatrices por quemaduras, la intoxicación por arsénico y la exposición a las radiaciones. En este caso había una historia de exposición a la luz solar y a los carcinógenos. Los pacientes con la rara enfermedad autonómica recesiva denominada xerodermia pigmentosa tienen defectos en los genes *NER*, implicados en la escisión y reparación de nucleótidos. En estos pacientes, los dímeros de pirimidina formados en el ADN celular por exposición a la luz ultravioleta aumentan el riesgo de carcinoma escamoso en 2.000 veces, por lo que el carcinoma puede surgir incluso en la infancia.

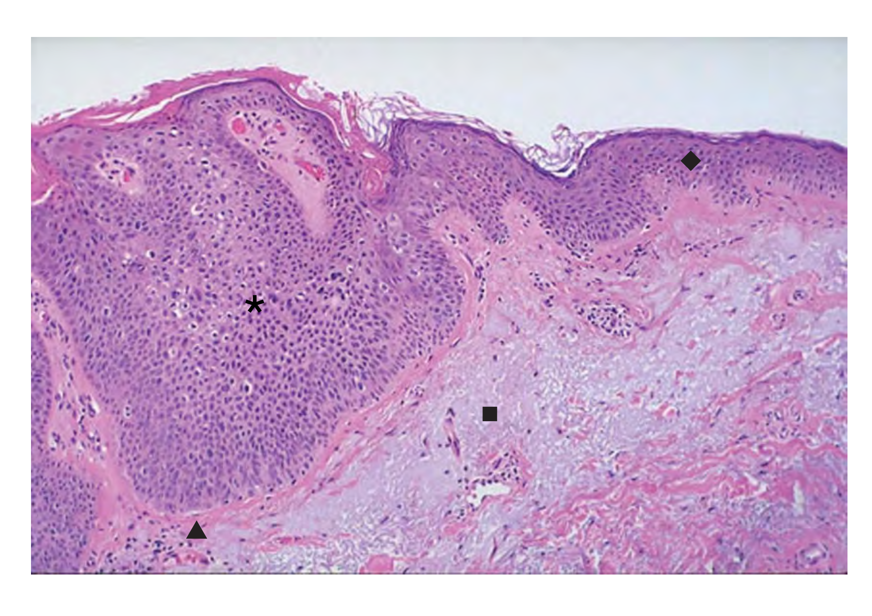


FIGURA 16-33 Carcinoma de células escamosas, vista microscópica

Puesto que esta neoplasia no se extiende por debajo de la membrana basal (▲), la lesión se denomina *carcinoma escamoso* in situ. A este proceso se le aplica a veces el término de *enfermedad de Bowen*. Obsérvese la piel normal (◆) de la derecha, adyacente al carcinoma de la izquierda (*), que es más grueso y cuyas células tienen más pleomorfismo e hipercromasia. También hay elastosis solar extensa (■), caracterizada por el aspecto homogéneo y azul pálido del colágeno dérmico subyacente, secundario al daño solar crónico. En estas lesiones es frecuente la pérdida de la función del gen supresor tumoral *p53* y también puede haber mutaciones de *RAS*. Las células de estas neoplasias a menudo son aneuploides.



FIGURA 16-34 Carcinoma basocelular, vista macroscópica

Este gran carcinoma basocelular del labio inferior tiene bordes papulares, rosados y perlados y un centro ulcerado. Estas lesiones raramente metastatizan, pero son de crecimiento lento e infiltran progresivamente (*ulcus rodens*, que va devorando los tejidos normales). Dejar que alcancen gran tamaño es dificultar el trabajo del cirujano plástico y provocar más secuelas al paciente, de modo que son imperativas la detección y escisión precoces. La mayor parte de los carcinomas basocelulares afectan a los adultos, en el área de la cabeza y el cuello. Hay un riesgo aumentado de desarrollar carcinoma basocelular con la exposición prolongada al sol, especialmente a los nocivos rayos UVB.

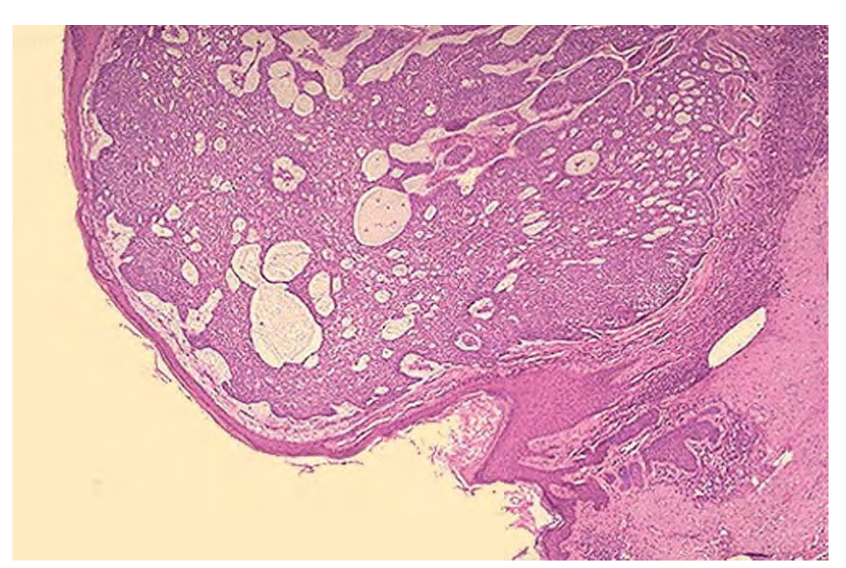


FIGURA 16-35 Carcinoma basocelular, vista microscópica

El carcinoma basocelular y el carcinoma escamoso son los tumores malignos más frecuentes en la piel. Obsérvese en este caso cómo las células azules, densamente agrupadas, se expanden por debajo de la epidermis adelgazada y dan lugar a un patrón de crecimiento nodular. Este tumor puede llegar a alcanzar un gran tamaño e invadir los tejidos circundantes, pero prácticamente nunca metastatiza. La lesión que aquí se muestra crece como una masa nodular. Los carcinomas basocelulares en la zona del ojo son un reto para el cirujano, pues son difíciles de extirpar sin alterar la funcionalidad del párpado. Por tanto, es mejor detectar estos tumores precozmente y tratarlos cuando aún son pequeños.

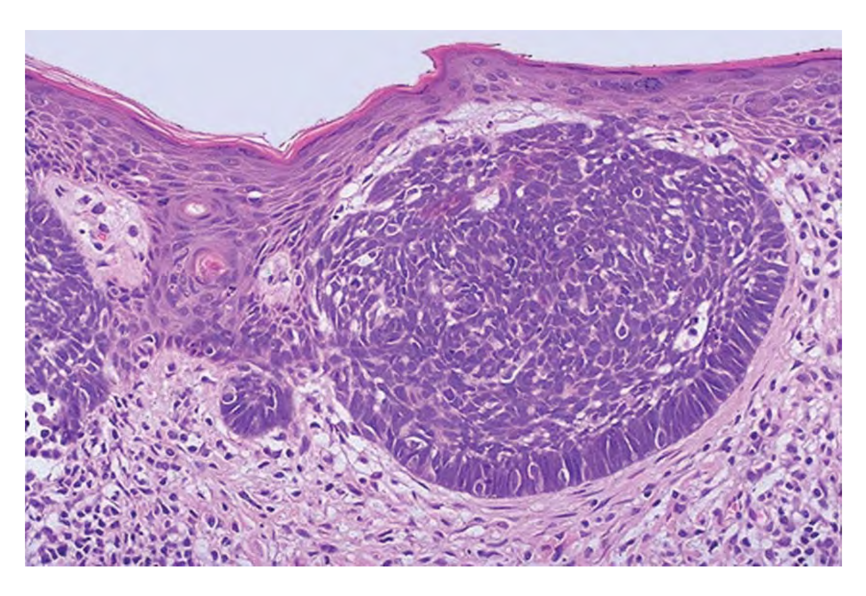


FIGURA 16-36 Carcinoma basocelular, vista microscópica

Las células del carcinoma basocelular son azul oscuras, tienen poco citoplasma y se parecen a las células de la capa basal de la epidermis. Estas células se agrupan en nidos o trabéculas que infiltran la dermis. Las células de la periferia de los nidos tumorales con frecuencia tienen una disposición en empalizada. Estos nidos de células tumorales tienen una estroma fibrosa interpuesta con un componente variable de células inflamatorias. Aquí se muestran nidos de células basaloides que se desprenden a la dermis superior. Estas neoplasias a menudo pueden ser multifocales en áreas de exposición crónica al sol. También se dan con frecuencia en los pacientes con xerodermia pigmentosa o con inmunosupresión.



FIGURA 16-37 Fibrohistiocitoma benigno, vista macroscópica

Aquí se muestra una masa muy bien circunscrita y con forma de cúpula, situada en la piel de la pierna. Esta proliferación benigna de fibroblastos con colágeno se denomina también *dermatofibroma*. Estas lesiones pueden ser una respuesta anormal pero localizada a los traumatismos. Pueden presentarse en solitario o como pequeños nódulos múltiples, de tan sólo unos milímetros de tamaño, en la piel de las extremidades de los adultos. A veces miden más de 1 cm y pueden aumentar o disminuir de tamaño con el tiempo, pero crecen de forma rápida en muy raras ocasiones y no son invasivas. Puede haber cierta hiperqueratosis e hiperpigmentación, lo que proporciona a las lesiones un color marrón rojizo. Tienden a deprimirse formando un hoyuelo cuando se comprimen lateralmente.

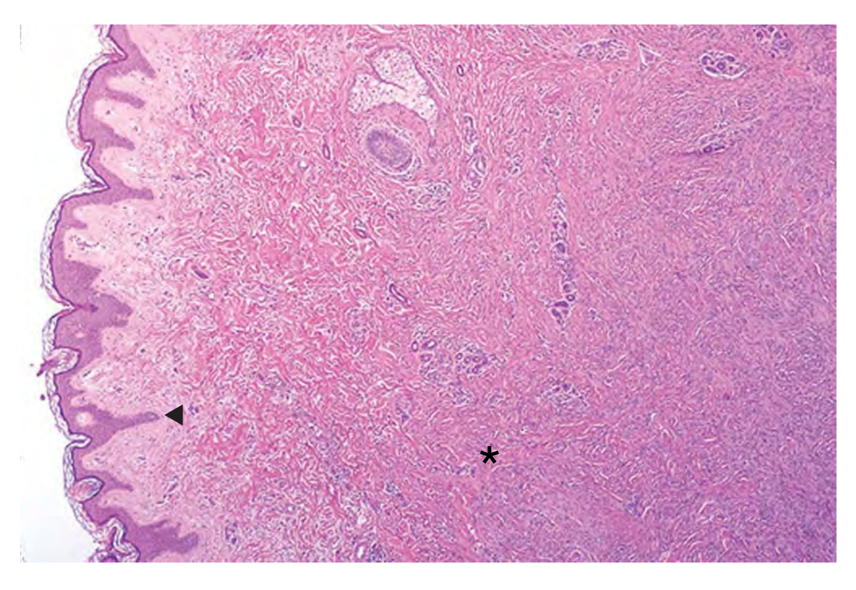


FIGURA 16-38 Fibrohistiocitoma benigno, vista microscópica

A bajo aumento, bajo la epidermis situada a la izquierda, hay una proliferación densa (*) de células en la dermis inferior que forman un nódulo. En algunos casos hay precedentes que sugieren que esta lesión es una respuesta anormal pero localizada a los traumatismos, como un queloide pero más localizada. Como se ve en este caso, la epidermis que recubre la lesión a menudo es hiperplásica, con alargamiento de las crestas interpapilares (◀). En cambio, el fibrohistiocitoma maligno es un tipo de sarcoma de las partes blandas que tiene un comportamiento muy agresivo.

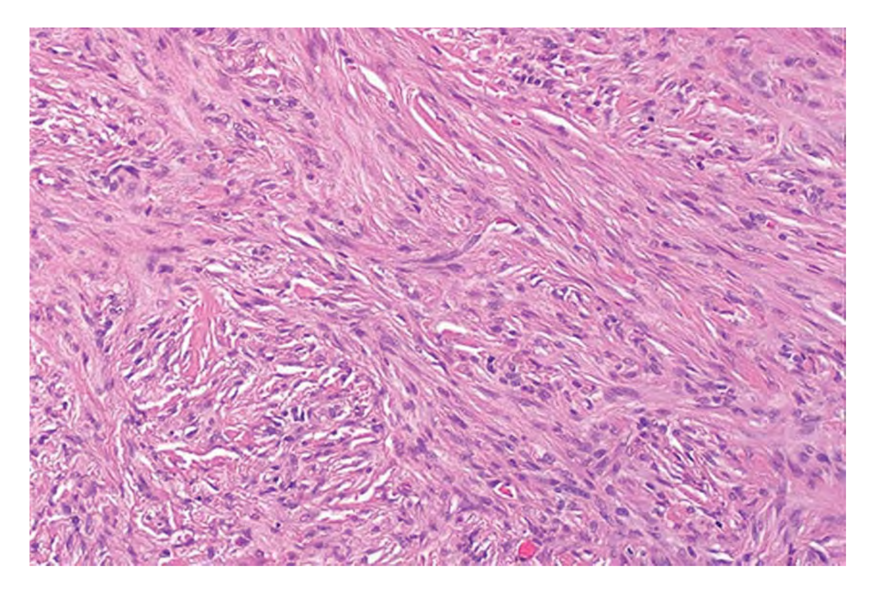


FIGURA 16-39 Fibrohistiocitoma benigno, vista microscópica

En este tumor se ven, a gran aumento, células fibroblásticas arremolinadas con abundantes haces de colágeno. Pueden extenderse a la grasa subcutánea. Estas lesiones a menudo crecen lentamente y, en general, tan sólo son un «bulto» molesto bajo la piel. Pueden ser dolorosas a la palpación. Curiosamente, algunas de las células del dermatofibroma pueden expresar el factor de la coagulación XIIIa.

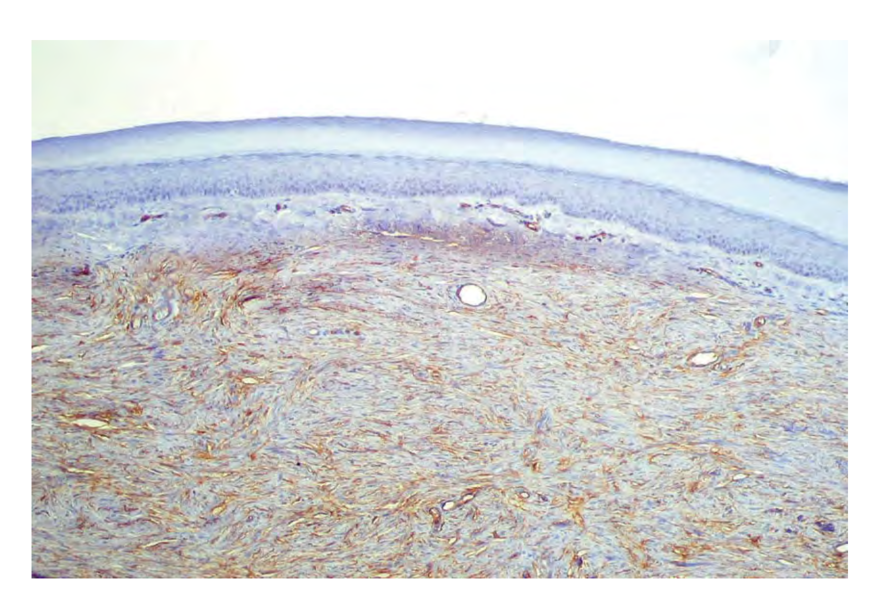


FIGURA 16-40 Dermatofibrosarcoma *protuberans*, vista microscópica

Este raro sarcoma produce uno o varios nódulos dérmicos sólidos de crecimiento lento; el tronco es una localización frecuente. Esta lesión nodular sobresale y puede ulcerarse cuando es grande. A menudo hay invasión de las partes blandas subyacentes, pero son raras las metástasis. La piel que recubre la lesión puede adelgazarse y ulcerarse. Aquí se muestra cómo las células fusiformes, con un patrón estoriforme, tienen una tinción inmunohistoquímica positiva con el anticuerpo anti-CD34.



FIGURA 16-41 Xantoma, vista macroscópica

Los xantomas son cúmulos de histiocitos (macrófagos) cargados de grasa (espumosos) en la dermis, produciendo un nódulo o placa de color amarillento. Esta pequeña placa amarilla del párpado superior (el paciente no mostraba alteraciones de los lípidos en sangre) se denomina *xantelasma*. Los xantomas eruptivos, por el contrario, pueden aparecer en pacientes que tienen formas familiares o adquiridas de hiperlipidemia. Los xantomas tienden a aumentar o disminuir en proporción a la concentración de los lípidos en sangre.

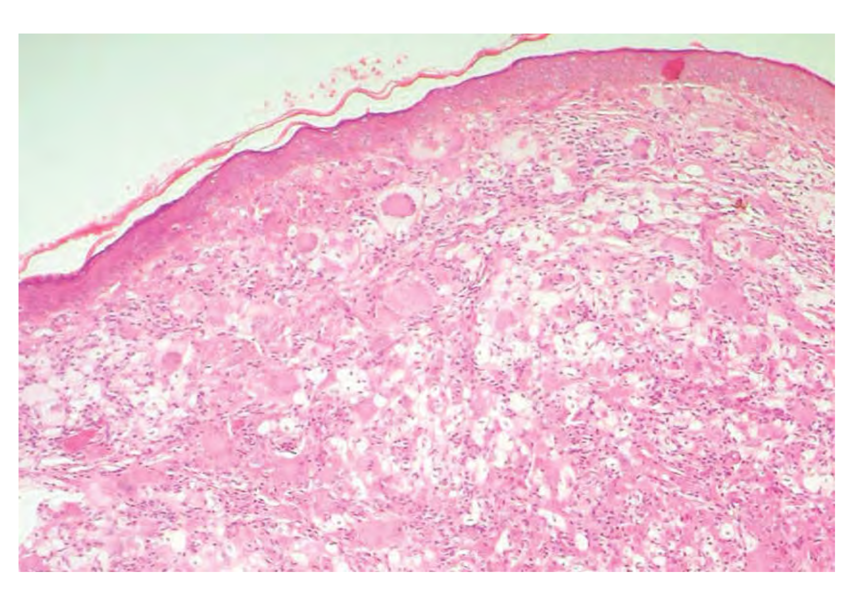


FIGURA 16-42 Xantoma, vista microscópica

En la dermis se ven numerosos macrófagos espumosos (histiocitos) con un citoplasma pálido. El aspecto espumoso de los macrófagos se produce por el extenso depósito de lípidos (colesterol, fosfolípidos, triglicéridos) en el citoplasma.

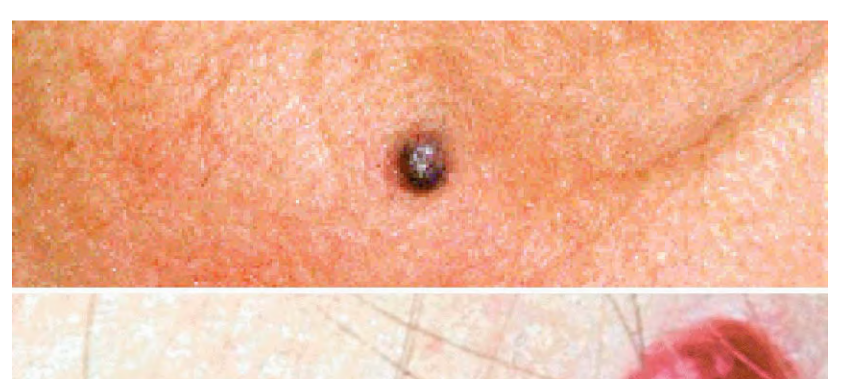




FIGURA 16-43 Hemangioma, vista macroscópica

Estos nódulos con bordes bien definidos son neoplasias benignas producidas por la proliferación de pequeños vasos sanguíneos. Algunas de estas lesiones pueden estar presentes ya en el nacimiento, lo que sugiere que son hamartomas más que auténticas neoplasias. En cualquier caso, son de crecimiento lento y parecen no cambiar nunca. Varían en color desde azul hasta azul rojizo, violeta o rojo brillante. Suelen medir desde unos milímetros a varios centímetros, aunque algunas lesiones congénitas (que, de forma característica, son hemangiomas cavernosos) pueden ser más extensas («mancha en vino de Oporto»). Algunos hemangiomas «juveniles» pueden crecer rápidamente durante los primeros meses de la lactancia, pero a los 5 años de edad ya han experimentado regresión.

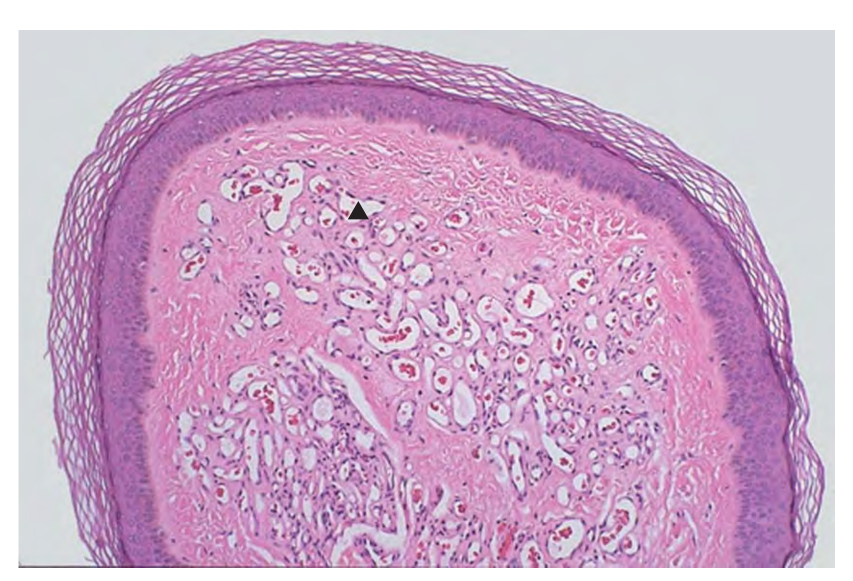


FIGURA 16-44 Hemangioma, vista microscópica

Este pequeño «lunar» rojizo, redondeado y elevado es un hemangioma compuesto de pequeños espacios vasculares en la dermis superior. Estos pequeños canales vasculares, variables en forma y tamaño, se hallan revestidos por células endoteliales aplanadas (▲). Estas lesiones no cambian o lo hacen muy lentamente y parecen haber estado presentes por tanto tiempo como el paciente puede recordar. Como se ve aquí, en el hemangioma capilar los espacios vasculares son pequeños o están colapsados, y la estroma de tejido conectivo laxo puede contener grandes arteriolas o vénulas. Por el contrario, el hemangioma cavernoso tiene espacios vasculares dilatados que pueden extenderse al tejido adiposo subyacente.

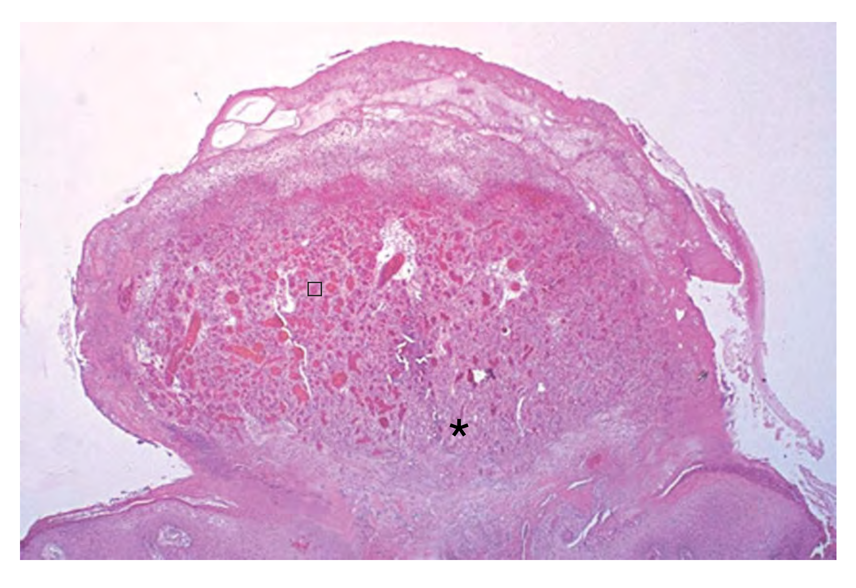


FIGURA 16-45 Granuloma piógeno, vista microscópica

También conocido como *hemangioma capilar lobulillar*, el granuloma piógeno es una lesión que desde el punto de vista microscópico puede parecerse al hemangioma, pero se caracteriza por su crecimiento rápido y su desaparición completa al cabo de semanas o meses, a diferencia del hemangioma típico, que persiste durante años sin cambios. Pueden desarrollarse durante el embarazo y después desaparecer tras el parto. Como se ve aquí, la inflamación o irritación local puede dar lugar a la formación de un nódulo de tejido de granulación (*) con capilares prominentes (□). Alrededor de los capilares hay infiltrados de células inflamatorias. La lesión a menudo se ulcera. En la encía pueden aparecer lesiones similares.

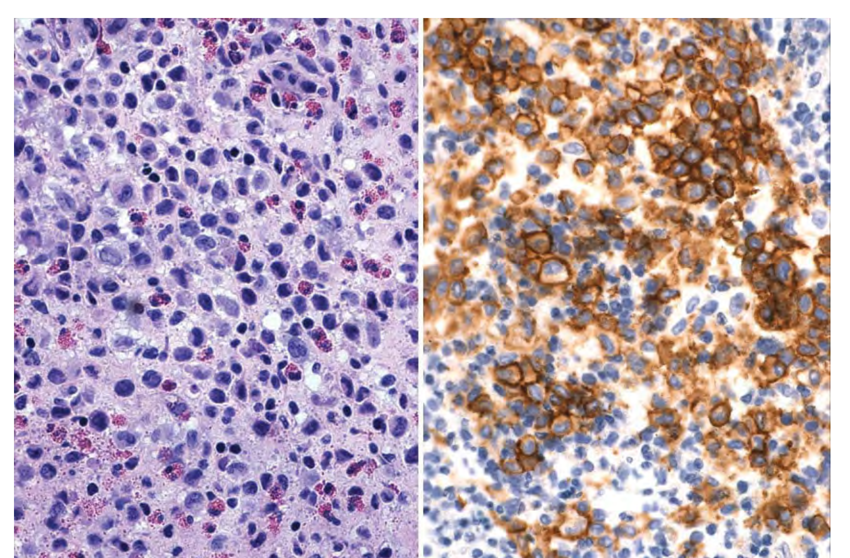


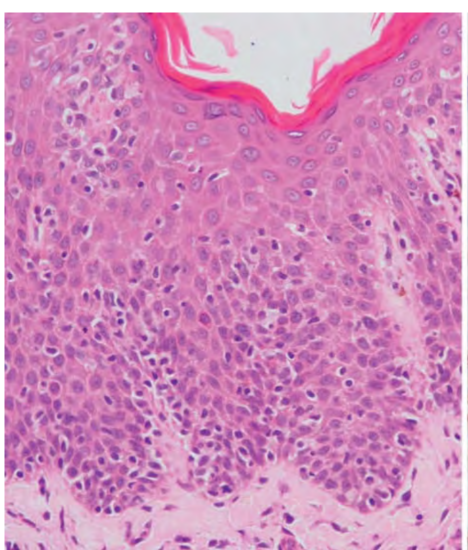
FIGURA 16-46 Histiocitosis X, vista microscópica

La histiocitosis multisistémica de células de Langerhans (enfermedad de Letterer-Siwe) aparece con más frecuencia antes de los 2 años de edad. Las lesiones de la piel pueden ser solitarias o múltiples, y pueden adoptar la forma de pápulas, nódulos o placas eritematosas descamativas parecidas a las de la dermatitis seborreica (en particular, las del tronco y el cuero cabelludo). La mayoría de los pacientes también tienen hepatosplenomegalia, linfadenopatía, lesiones pulmonares y lesiones osteolíticas. La afectación de la médula ósea puede causar pancitopenia. El patrón microscópico más común de afectación de la piel es el de un infiltrado difuso de la dermis compuesto de células grandes redondeadas u ovoideas y eosinófilos dispersos. La tinción inmunohistoquímica para el antígeno CD1a es positiva.



FIGURA 16-47 Micosis fungoide, vista macroscópica

Este linfoma cutáneo de células T puede evolucionar hasta convertirse en un linfoma generalizado en un pequeño número de casos. Aquí se ven placas bien delimitadas, eritematosas y ligeramente descamativas en la piel de la cara dorsal del brazo. Estas lesiones pueden persistir por muchos años. Pueden recordar a lesiones psoriásicas o eccematosas. Con el tiempo, las lesiones pueden hacerse nodulares y ulcerarse. En algunos pacientes con linfoma cutáneo de células T, las células T malignas invaden el torrente circulatorio (síndrome de *Sézary*) y se distribuyen difusamente por el organismo, produciendo eritrodermia (eritema y descamación de zonas extensas de la piel).



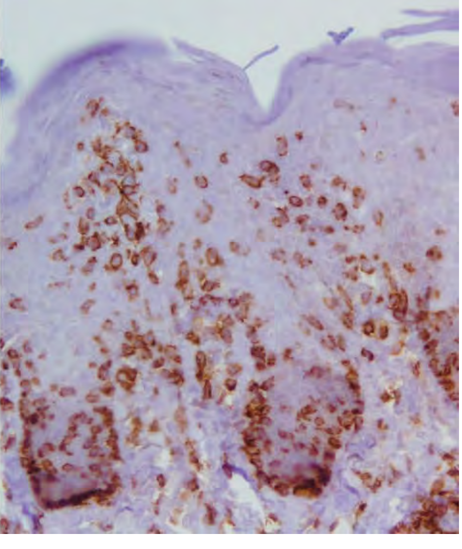


FIGURA 16-48 Micosis fungoide, vista microscópica

Aquí se observa una hiperplasia psoriasiforme de la epidermis con infiltración por células T atípicas, visible con una tinción de hematoxilina-eosina en la ilustración izquierda y con una tinción immunohistoquímica para CD5 en la ilustración derecha. Con esta última puede apreciarse el epidermotropismo, con alineamiento de los linfocitos intraepidérmicos a lo largo de la capa basal. Estas células también son positivas para CD4 y tienen núcleos lobulados «cerebriformes». Se conocen como células de *Sézary-Lutzner*, y pueden formar pequeños agregados epidérmicos conocidos como *microabscesos de Pautrier.*



FIGURA 16-49 Mastocitosis, vista macroscópica

Puede observarse una erupción rojo-marrón maculopapular denominada *urticaria pigmentosa,* caracterizada por la infiltración local de la dermis por células cebadas. Se trata de una forma localizada de mastocitosis, que es responsable de la mitad de los casos de mastocitosis y que afecta sobre todo a los niños. Estas lesiones se presentan como pápulas pruriginosas de color marrón y pueden surgir en grupos o en solitario. El roce de la lesión produce edema y eritema *(signo de Darier),* por la liberación de mediadores como la histamina de los mastocitos.

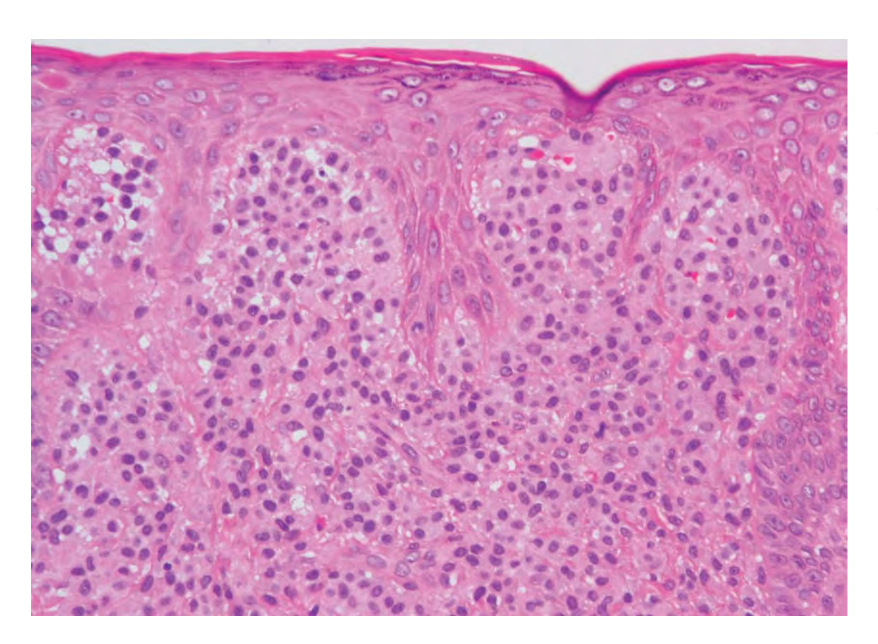


FIGURA 16-50 Mastocitosis, vista microscópica

La dermis se encuentra profusamente infiltrada por células con núcleos redondos y uniformes y citoplasma rosado y abundante, que son típicos de las células cebadas (mastocitos). La mutación del protooncogén c-*KIT* puede activar un receptor con actividad tirosina-cinasa que puede estimular la proliferación de los mastocitos.

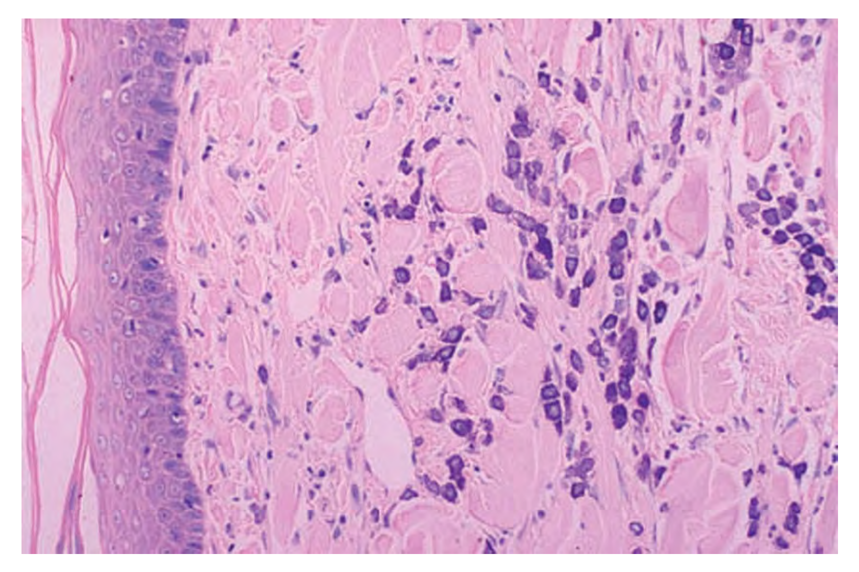


FIGURA 16-51 Mastocitosis, vista microscópica

La tinción de Giemsa resalta los numerosos mastocitos que hay en la dermis en este caso de urticaria pigmentosa. Los mastocitos tienen numerosos gránulos citoplasmáticos de color violeta; los gránulos contienen muchas sustancias, entre las que se cuentan aminas vasoactivas como la histamina, que se libera por la activación y desgranulación de los mastocitos y provoca síntomas como prurito y formación de habones. En la mastocitosis sistémica, que suele afectar a los adultos, a menudo se encuentran infiltrados por mastocitos los tejidos del sistema mononuclear fagocítico (bazo, hígado, ganglios linfáticos y médula ósea).



FIGURA 16-52 Ictiosis, vista macroscópica

En este caso, la piel de la porción inferior de la pierna pone de manifiesto leves cambios ictiosiformes. En este raro proceso de maduración alterada de la epidermis hay hiperqueratosis pronunciada, que provoca la formación de escamas superficiales similares a las de los peces. Las formas heredadas de ictiosis se hallan ya presentes en el nacimiento, en tanto que las formas adquiridas en los adultos pueden estar relacionadas con un cáncer subyacente. Un defecto de la descamación podría ser la base de esta anomalía.

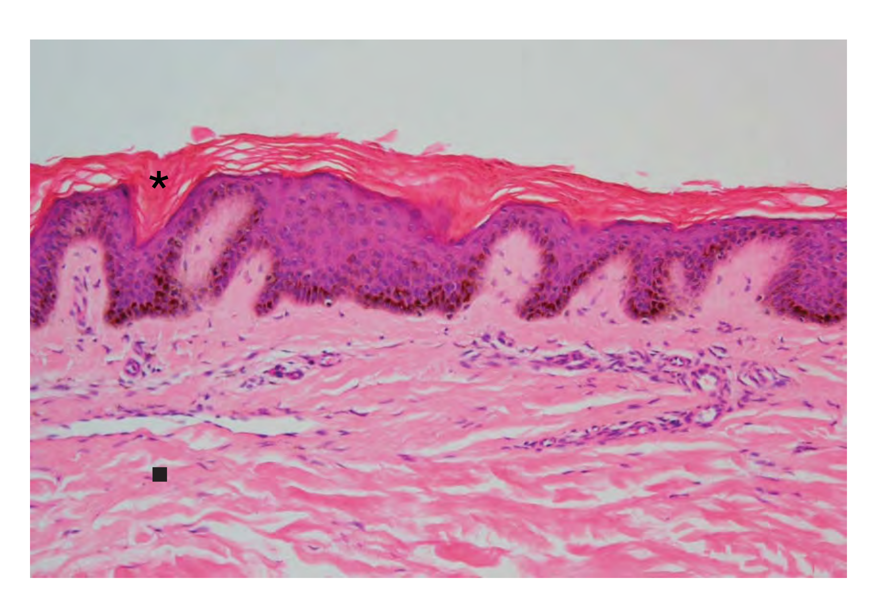


FIGURA 16-53 Ictiosis, vista microscópica

Hay hiperqueratosis prominente con un estrato córneo grueso y compactado (*) en la superficie de la epidermis. Obsérvese la ausencia de inflamación en la dermis (■). Hay una disminución de la capa de células granulares de la epidermis. En la forma de ictiosis ligada al cromosoma X hay una deficiencia de sulfatasa de esteroides, lo que produce una acumulación de sulfato de colesterol intercelular no degradado que aumenta la adhesión celular en el estrato córneo, disminuyendo la descamación epidérmica.



FIGURA 16-54 Urticaria, vista macroscópica

Abajo, la piel del brazo derecho se halla hinchada (edematosa) por el angioedema y enrojecida (eritematosa) por la vasodilatación. Compárese con el brazo izquierdo, arriba. Los signos cardinales de la inflamación son rubor (enrojecimiento), calor, tumor (hinchazón), dolor y pérdida de función. Esta respuesta urticarial fue la consecuencia de una picadura de insecto que produjo una reacción alérgica sistémica con hipersensibilidad de tipo I. Éstas son manifestaciones de la desgranulación de los mastocitos, mediada por la inmunoglobulina E, con liberación de sustancias vasoactivas como la histamina. La anafilaxis más localizada, que de forma característica se asocia a la alergia a ciertas comidas, también puede producir urticaria. Estas lesiones suelen aparecer y desaparecer en cuestión de horas.



FIGURA 16-55 Dermatitis eccematosa aguda, vista macroscópica

Eccema es un término clínico genérico para cualquier erupción cutánea roja y papulovesicular que dé lugar a exudación de líquido con formación de costras y escamas. Son formas de dermatitis eccematosa las picaduras de insecto, la dermatitis de contacto, la dermatitis atópica, la dermatitis inducida por fármacos y la fotodermatitis. Muchos irritantes (aquellos en que la letra pequeña de la etiqueta del frasco dice «evítese el contacto con la piel») producen este patrón de enfermedad cutánea.



FIGURA 16-56 Dermatitis de contacto, vista macroscópica

Estas áreas focales ligeramente elevadas de eritema son el resultado de la exposición al roble venenoso, planta cuya resina contiene el compuesto urushiol. Las lesiones pueden producir una sensación de quemazón o prurito. Los casos de dermatitis de contacto, que es una forma de dermatitis eccematosa, suelen ser autolimitados y desaparecen en un período de tiempo que oscila entre varios días y un par de semanas; se deben a la exposición focal a un antígeno. Las células de Langerhans procesan el antígeno irritante y lo presentan a las células CD4, que migran al lugar de la exposición, liberando citocinas que reclutan células inflamatorias adicionales. Las formas más graves pueden progresar a lesiones papulovesiculares, con exudación y costras que a veces persisten como placas descamativas.

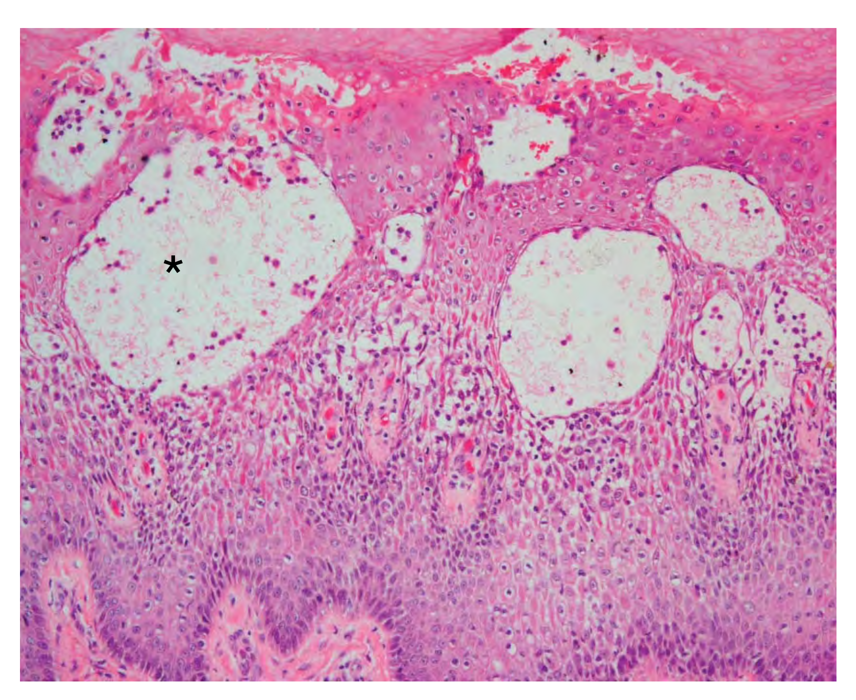


FIGURA 16-57 Dermatitis eccematosa aguda, vista microscópica

Un rasgo microscópico clave de cualquier forma de eccema es la espongiosis, que consiste en la acumulación de líquido de edema (*) en la epidermis, ocasionando la formación de vesículas. Muchos casos de eccema están relacionados con la hipersensibilidad de tipo IV, en la que la exposición inicial al antígeno induce la formación de células T de memoria. La reexposición al antígeno estimula el reclutamiento de los linfocitos CD4 y la liberación de citocinas mediadoras de la reacción inflamatoria. Los casos clásicos de dermatitis de contacto aparecen entre 24 y 72 h tras la exposición al antígeno.



FIGURA 16-58 Eritema multiforme, vista macroscópica

Este proceso se presenta con lesiones dermatológicas muy variadas (multiforme), que van desde máculas hasta pápulas, vesículas y ampollas. La lesión clásica en «diana» tiene una vesícula central rodeada de una zona de eritema y suele aparecer en las manos tras una infección por el virus del herpes simple (como el herpes labial). Esta enfermedad poco frecuente y, en general, autolimitada puede asociarse a una reacción de hipersensibilidad a las infecciones, los fármacos, las neoplasias o las conectivopatías. Se clasifica como «menor» si afecta a menos del 10% del área corporal total. La afectación «mayor», más extensa, suele verse en la cara o, de forma simétrica, en las extremidades.

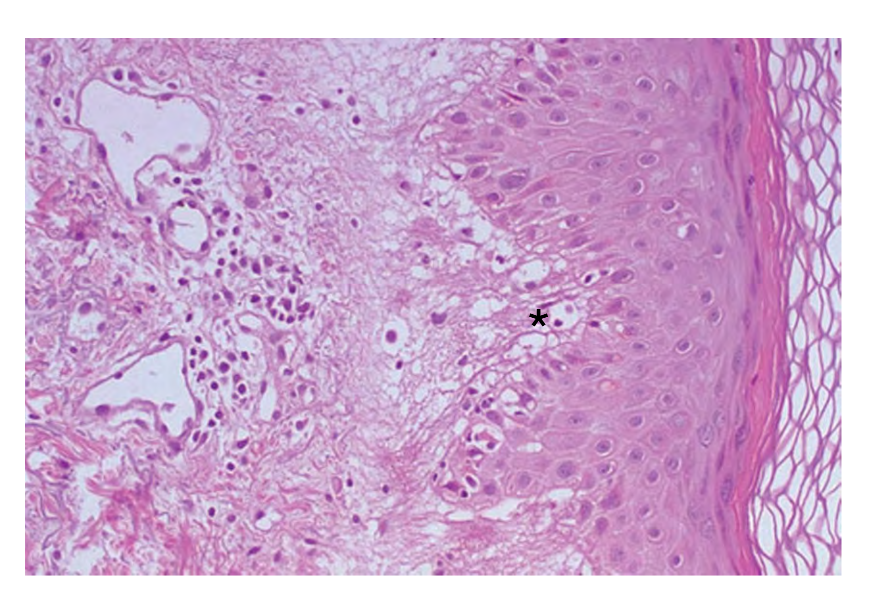


FIGURA 16-59 Eritema multiforme, vista microscópica

La reacción inflamatoria de células citotóxicas CD8 del eritema multiforme se caracteriza por la necrosis de las células epiteliales escamosas (*) en la unión dermoepidérmica. Estas lesiones son «multiformes», ya que se ven máculas, pápulas, vesículas y ampollas, con afectación simétrica de las extremidades. La enfermedad febril conocida como síndrome de Stevens-Johnson es una forma grave y generalizada de eritema multiforme que se da con más frecuencia en los niños, puede afectar a las mucosas y, de forma característica, surge tras la administración de un fármaco (como una sulfamida o un anticonvulsionante).

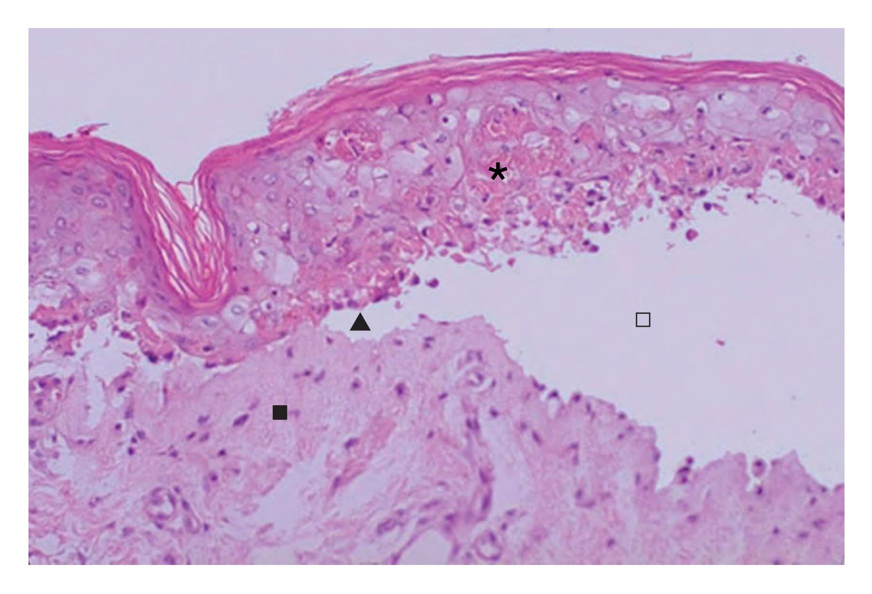


FIGURA 16-60 Eritema multiforme, vista microscópica

Hay unas cuantas urgencias dermatológicas. Ésta es una de ellas, y se la conoce como *necrólisis epidérmica tóxica*. Se trata de una enfermedad febril grave, con formación de ampollas y extenso desprendimiento de la piel y mucosas como consecuencia de la necrosis de todo el grosor de la epidermis. Aquí se ve una epidermis necrótica (*), que se desprende (▲) de la dermis (■) y forma una ampolla subepidérmica (□). Existen variaciones de este tema, cuya base es una reacción que induce la apoptosis de los queratinocitos en respuesta a una infección o la administración de un fármaco.



FIGURA 16-61 Psoriasis, vista macroscópica

Hasta el 1 o el 2% de los individuos de cualquier edad pueden desarrollar psoriasis. Algunos pueden llegar a sufrir también artritis psoriásica (parecida a la artritis reumatoide), espondilitis o miopatía. Aproximadamente dos tercios de los individuos afectados tienen el alelo HLA-Cw. La interacción de las células CD4 con las células dendríticas de la epidermis y con las células CD8 produce la liberación de citocinas como el TNF, la IL-12 y el IFN-γ, estimulando la proliferación de los queratinocitos y la inflamación. Las gruesas lesiones descamativas de aspecto plateado que aquí se muestran se encuentran más a menudo en relación con las prominencias óseas, el cuero cabelludo, los genitales y las manos. La formación de las escamas se explica por la proliferación anormal y el recambio acelerado de la epidermis, reduciéndose a 4 días el tiempo que una célula tarda en migrar desde la capa basal hasta la superficie (lo normal es un mes).

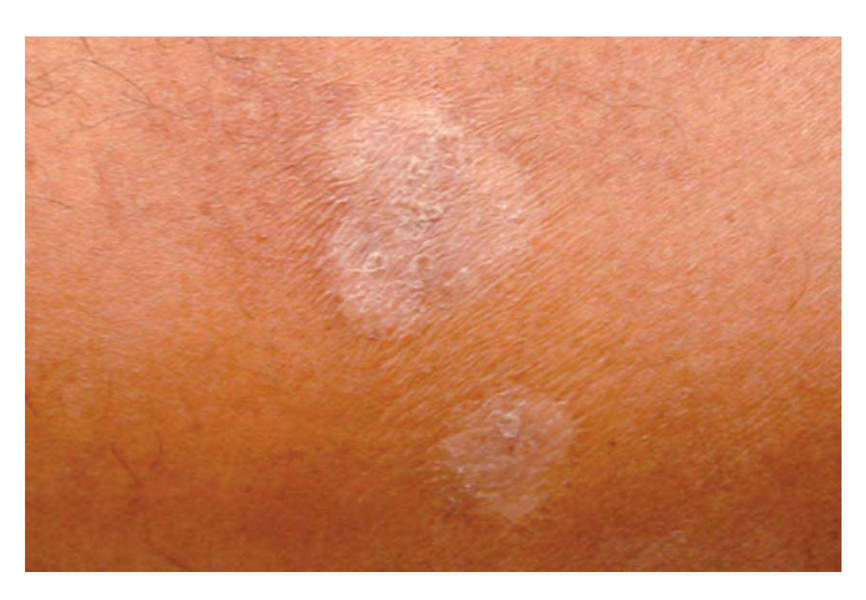


FIGURA 16-62 Psoriasis, vista macroscópica

Ésta es una psoriasis tratada mediante fototerapia con UVB. Obsérvese que las lesiones descamativas son menos floridas en el contexto de esta piel bronceada. La morbilidad a largo plazo por el riesgo aumentado de cáncer cutáneo asociado a la UVB probablemente no es tan grande como la morbilidad de la misma psoriasis. Las complicaciones serias de la psoriasis son eritema y descamación extensas *(eritrodermia)* y formación de abundantes pústulas con infección secundaria acompañada de fiebre y leucocitosis *(psoriasis pustulosa)*. Un problema en un tercio de los pacientes es la coloración amarillo-marrón de las uñas, con separación del lecho ungueal.

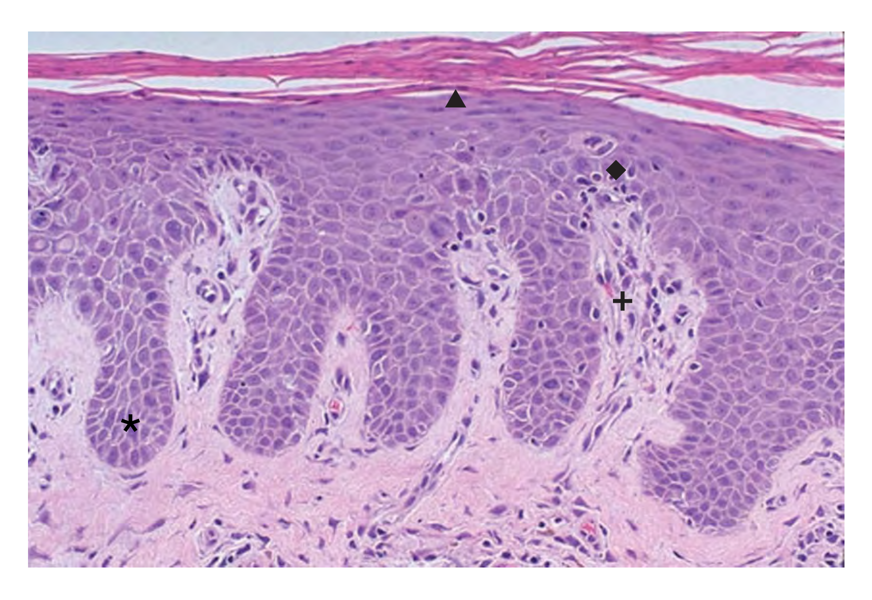


FIGURA 16-63 Psoriasis, vista microscópica

Desde el punto de vista microscópico, la psoriasis presenta prolongación de las crestas interpapilares (*) con adelgazamiento o desaparición del estrato granuloso y paraqueratosis prominente (▲). Se ven pequeños agregados de neutrófilos (◆) con cambios espongiformes circundantes en la epidermis superficial y en la zona de paraqueratosis. Los capilares (+) de las papilas dérmicas se sitúan muy próximos a la superficie y, al arrancar una escama de una placa, se producen áreas puntiformes de hemorragia que se conocen como *signo de Auspitz.*



FIGURA 16-64 Liquen plano, vista macroscópica

Las lesiones del liquen plano se resuelven de forma espontánea en 1 a 2 años, dejando áreas hiperpigmentadas en las zonas que estuvieron afectadas por las lesiones. Sin embargo, tal como se muestra aquí, durante el curso de la enfermedad surgen pápulas pruriginosas con un aspecto rosado o violeta. Estas lesiones se distribuyen de forma simétrica, más a menudo en los codos y muñecas, o en el glande del pene.



FIGURA 16-65 Liquen plano, vista macroscópica

La disposición lineal de estas lesiones liquenoides es un ejemplo del fenómeno de Koebner (que también se ve en la psoriasis), según el cual aparecen lesiones cutáneas en zonas sometidas a traumatismos. Además de las lesiones cutáneas, son frecuentes en el liquen plano las lesiones orales. En la mucosa oral, las lesiones son blancas y reticuladas y pueden persistir durante años. También pueden aparecer en las lesiones papulares puntos o líneas blancos conocidos como *estrías de Wickham*. La causa de este proceso es desconocida, pero posiblemente se trata de una reacción inmunitaria mediada por células.

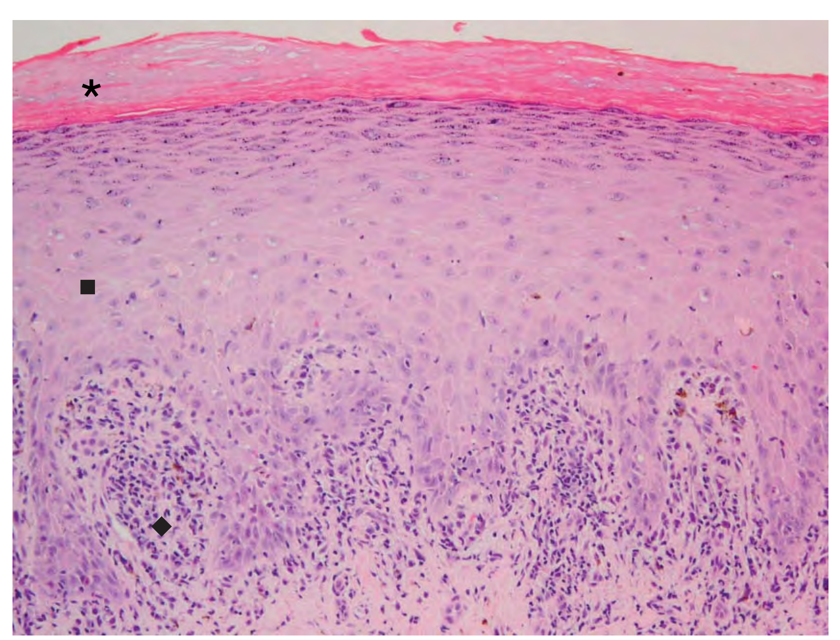


FIGURA 16-66 Liquen plano, vista microscópica

Aquí se ve una acantosis irregular (■), hiperqueratosis ortoqueratótica (*) e hipergranulosis de la epidermis, junto con un infiltrado en banda de linfocitos en la dermis superficial (◆). Este infiltrado linfocitario afecta a la unión dermoepidérmica y los queratinocitos de la capa basal pueden sufrir degeneración y necrosis, mientras que el estrato granuloso a menudo aumenta su grosor. Las crestas papilares adquieren un aspecto «en diente de sierra».



FIGURA 16-67 Lupus eritematoso, vista macroscópica

Esta joven tiene un exantema malar (el denominado exantema «en alas de mariposa» por la forma del enrojecimiento de las mejillas). Este exantema hace pensar en el lupus. También pueden formarse placas descamativas «discoides» muy bien delimitadas. La variante del lupus conocida como *lupus eritematoso discoide* (LED) afecta sólo a la piel y, por tanto, es relativamente benigno en comparación con el lupus eritematoso sistémico (LES), que es una enfermedad sistémica que afecta a los órganos internos como el riñón, pero que puede manifestarse mediante exantemas cutáneos en un tercio de los casos. Tanto en el LED como en el LES, la exposición a la luz solar acentúa el exantema eritematoso. Un pequeño número (del 5 al 10%) de los pacientes con LED desarrollan LES (en general, aquellos pacientes con LED que tienen positividad para los anticuerpos antinucleares).

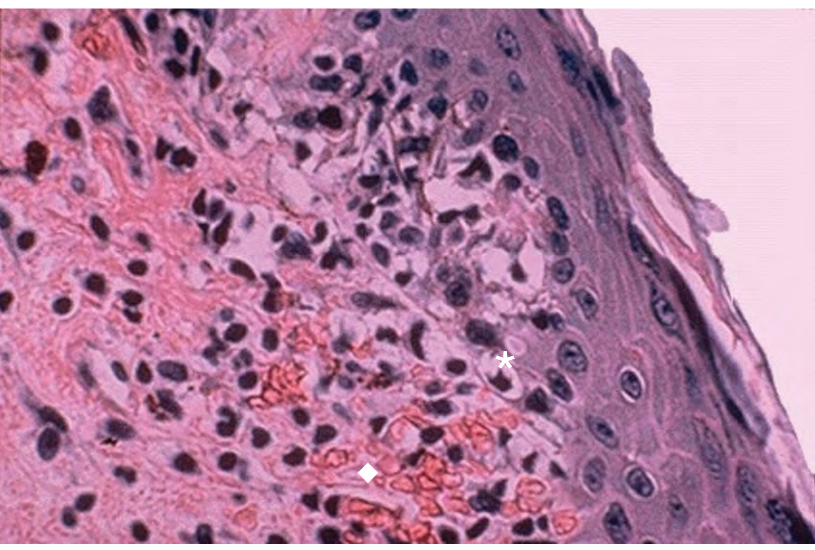


FIGURA 16-68 Lupus eritematoso, vista microscópica

La figura muestra un infiltrado inflamatorio denso de la dermis superior en un paciente con LES en el que la capa basal (*) presenta cambios de vacuolización y disolución, y hay púrpura con hematíes (◆) extravasados en la dermis superior (que son la causa del exantema). Hay un infiltrado linfocitario en la unión dermoepidérmica.

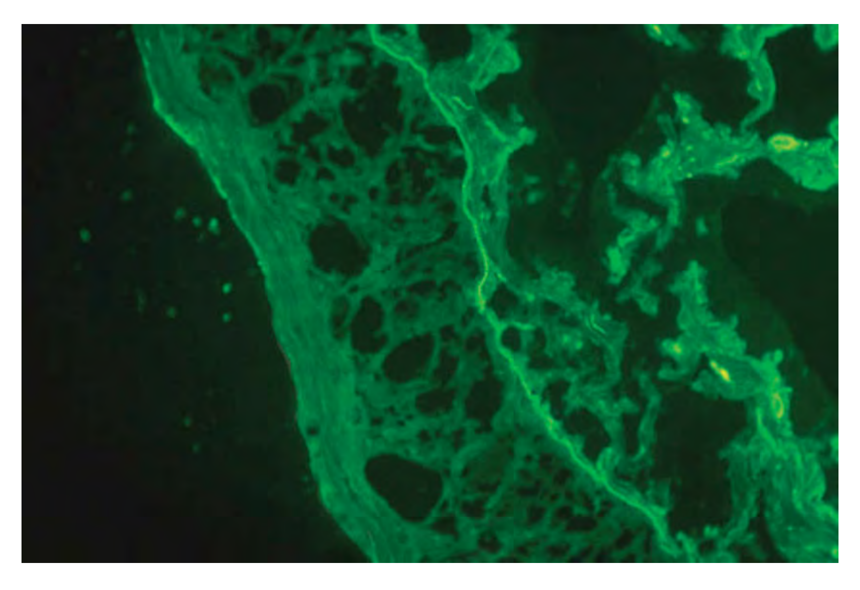


FIGURA 16-69 Lupus eritematoso, inmunofluorescencia

En las biopsias de piel se pueden llevar a cabo estudios de inmunofluorescencia. Aquí se observa una banda de fluorescencia verde brillante en una tinción con anticuerpos anti-IgG. La localización en la unión dermoepidérmica es característica de los depósitos de inmunocomplejos. Estos complejos están formados por antígenos y anticuerpos y tienden a quedar atrapados en las membranas basales. La activación del complemento estimula más aún la reacción inflamatoria. Las enfermedades cutáneas con este patrón de inmunofluorescencia son el LES, el LED y el penfigoide ampolloso.



FIGURAS 16-70 y 16-71 Pénfigo vulgar, vista macroscópica

Entre las enfermedades ampollosas de la piel se encuentra el pénfigo vulgar. Como se muestra aquí, el estrato espinoso se separa de la capa basal para formar una ampolla flácida que a menudo se rompe. Las lesiones afectan con más frecuencia al cuero cabelludo, la zona periumbilical, las regiones con pliegues sometidos a roce y las membranas mucosas.

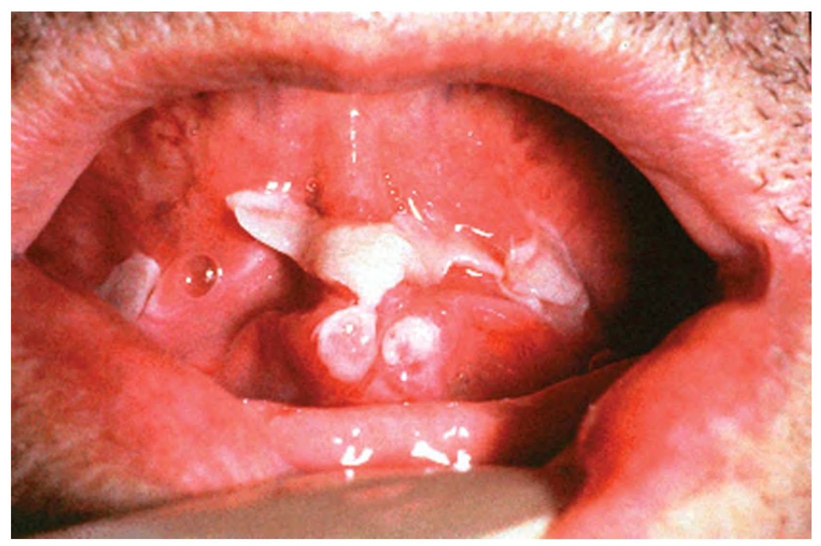


FIGURA 16-72 Pénfigo vulgar, vista microscópica

Aquí se ve una ampolla acantolítica suprabasal (▲), situada por encima de la capa basal de la epidermis. Estas lesiones pueden hacerse progresivamente mayores y aparecer en mayor número, provocando el desprendimiento de zonas extensas de piel. Se necesita terapia con corticosteroides para detener la progresión de la enfermedad y la terapia de mantenimiento puede requerir inmunosupresión.

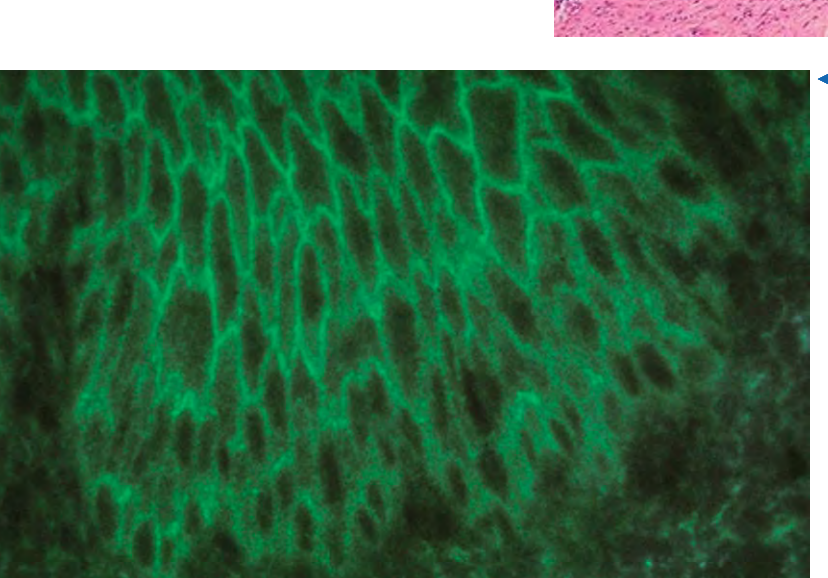


FIGURA 16-73 Pénfigo vulgar, inmunofluorescencia

El pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmunitaria producida por anticuerpos dirigidos contra una proteína asociada a los desmosomas de los queratinocitos. El anticuerpo está dirigido contra la desmogleína 3, que es un componente de los desmosomas que contribuyen a la unión de los queratinocitos. En este caso se observa, con inmunofluorescencia usando anticuerpos contra la IgG, un patrón retiforme de tinción intercelular. También pueden detectarse anticuerpos circulantes.



FIGURA 16-74 Penfigoide ampolloso, vista macroscópica

En el centro se ve una ampolla tensa de gran tamaño, y a la izquierda, una ampolla de menor tamaño. Las lesiones ampollosas de la piel pueden asociarse a infecciones y fármacos. Las lesiones que aquí se muestran se desarrollaron en relación con un proceso denominado *penfigoide ampolloso*, que suele afectar tanto a la piel como a las mucosas de los ancianos. Las ampollas se llenan de líquido claro y pueden llegar a medir varios centímetros, pero no se rompen con tanta facilidad como las del pénfigo. Las áreas que se afectan con más frecuencia son las flexuras de la axila, ingles, antebrazo y abdomen, así como la cara interna del muslo.

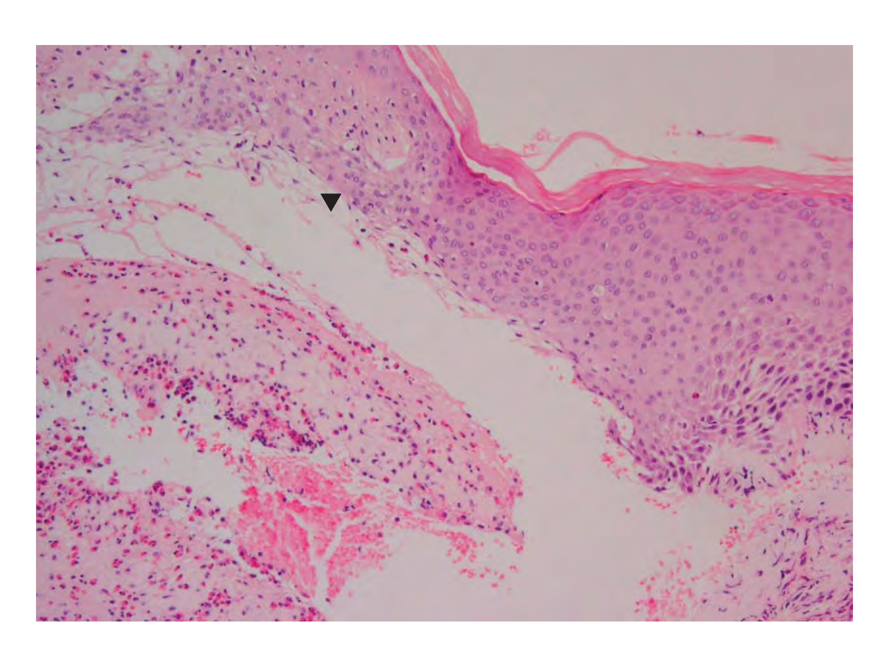


FIGURA 16-75 Penfigoide ampolloso, vista microscópica

Aquí se ve una ampolla subepidérmica (▼) no acantolítica. El infiltrado inflamatorio puede tener fibrina, junto con linfocitos, eosinófilos y neutrófilos. La dermis superficial está edematosa. Estas lesiones pueden resolverse sin dejar cicatriz. En el 10 al 15% de los casos hay lesiones orales.

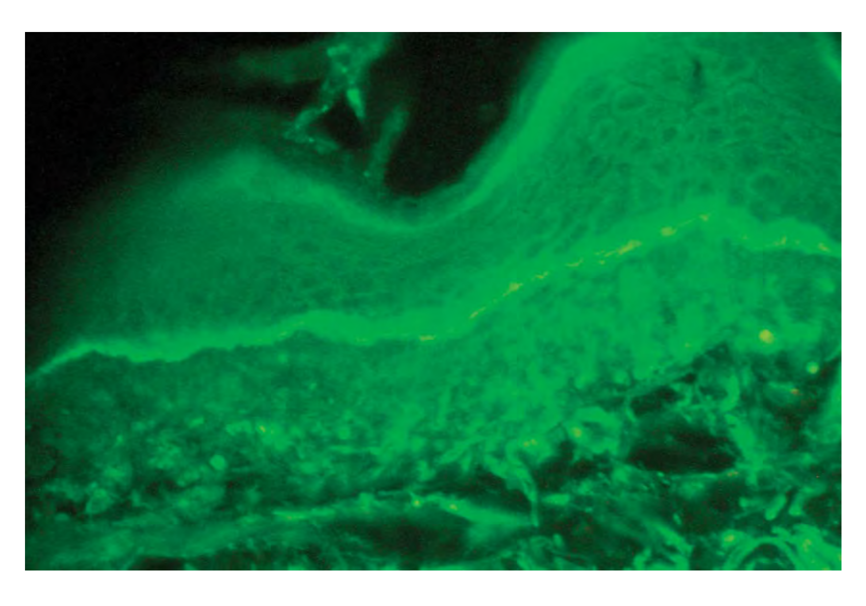


FIGURA 16-76 Penfigoide ampolloso, inmunofluorescencia

En esta enfermedad ampollosa, la inmunoglobulina y el complemento suelen tener una distribución lineal a lo largo de la membrana basal. El anticuerpo (IgG en este caso) está dirigido contra los hemidesmosomas del epitelio escamoso. Los autoanticuerpos contra los antígenos 1 y 2 del pénfigo ampolloso, localizados en los hemidesmosomas, ponen en marcha la fijación del complemento y el reclutamiento y activación de células inflamatorias.

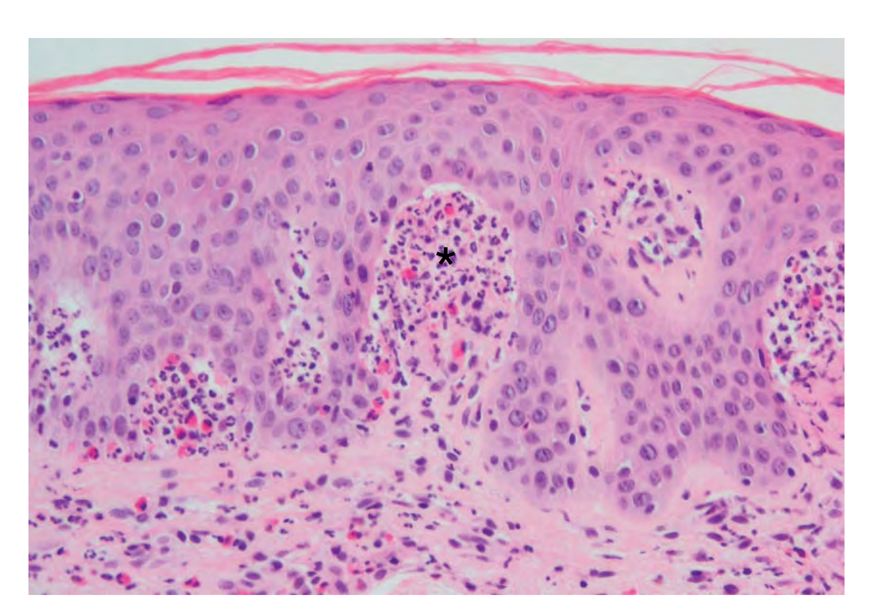


FIGURA 16-77 Dermatitis herpetiforme, vista microscópica

Pueden producirse áreas de urticaria con formación de vesículas. Los individuos afectados suelen ser adultos de mediana edad, generalmente hombres. Se asocia a la celiaquía, que es una enfermedad del intestino delgado. Los anticuerpos IgA e IgG contra la proteína gliadina del gluten de las gramíneas (trigo, cebada, centeno) también se dirigen contra la reticulina, que es parte de las fibrillas de anclaje que conectan la membrana basal a la dermis. El hallazgo microscópico característico, como se aprecia en este caso, es la acumulación de neutrófilos (*) en las papilas dérmicas, con formación de microabscesos. A la larga, estas áreas coalescen y dan lugar a la formación de ampollas.



FIGURA 16-78 Acné vulgar, vista macroscópica

Aquí se ven lesiones de acné leve en la piel de la espalda, con pápulas inflamatorias dispersas y pústulas ocasionales. El acné, que afecta en algún grado a casi todos los adolescentes y adultos jóvenes, es consecuencia del aumento de producción de sebo en las glándulas sebáceas, que a su vez es secundario a un incremento de los andrógenos. El sebo y los residuos de queratina bloquean los folículos pilosos y se forman comedones. Las bacterias de los comedones, como *Propionibacterium acnes*, causan inflamación y aumento de tamaño de los mismos, dando lugar a la formación de pústulas o nódulos. Si se rompen, se produce un área quística, en general mayor de 0,5 cm, con extensión de la inflamación purulenta a la dermis circundante.

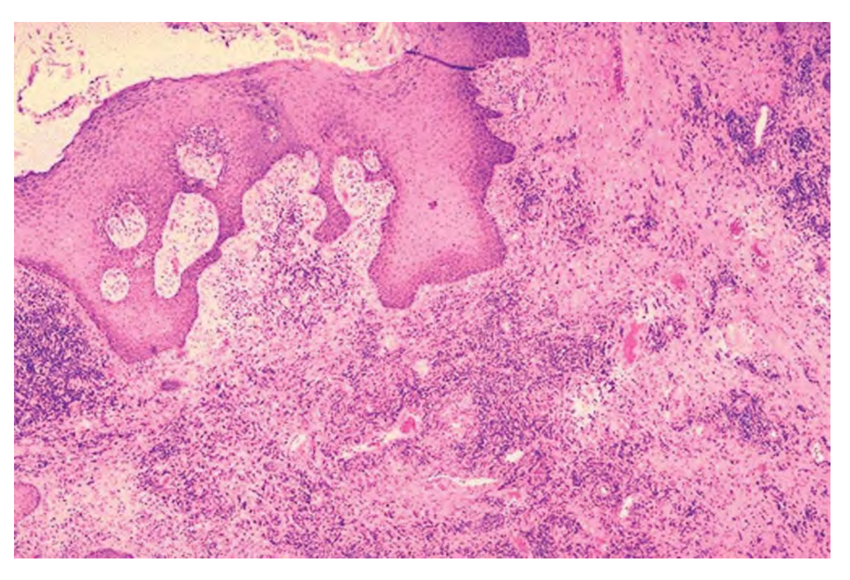


FIGURA 16-79 Acné vulgar, vista microscópica

Hay inflamación pronunciada, tanto aguda como crónica, que se extiende por toda la dermis. El acné suele ser autolimitado y desaparece en los adultos jóvenes, pero aproximadamente del 10 al 20% de los adultos pueden seguir manifestando acné. Los hombres se ven más afectados que las mujeres, aunque la persistencia del acné puede ser más prolongada en ellas. Un pequeño subgrupo de pacientes desarrollan lesiones graves como la que se muestra aquí. El acné grave puede dejar cicatrices como secuela, sobre todo en los hombres. La inducción androgénica de la actividad de las glándulas sebáceas, en combinación con la degradación de los lípidos por la bacteria *Propionibacterium acnes*, con la formación de ácidos grasos irritantes, estimula el proceso inflamatorio. Suele proporcionar buenos resultados el tratamiento con un derivado sintético de la vitamina A (isotretinoína).



FIGURA 16-80 Eritema nodoso, vista macroscópica

El eritema nodoso es un tipo de paniculitis (inflamación del tejido adiposo subcutáneo) que se manifiesta por un nódulo central doloroso a la palpación y una zona circundante de eritema. Estas lesiones pueden alcanzar varios centímetros de tamaño en un período de semanas o meses, y luego desaparecen. Las lesiones son más frecuentes en la piel de la cara anterior de la pierna y el muslo. Con el tiempo se vuelven de color violeta, luego se hacen planas y marrones y, finalmente, desaparecen. En algunos casos hay un proceso inflamatorio sistémico subyacente, como una enfermedad granulomatosa, mientras que otros casos se asocian a fármacos (sulfamidas), cáncer o enfermedad inflamatoria intestinal. En muchos pacientes el proceso es idiopático.

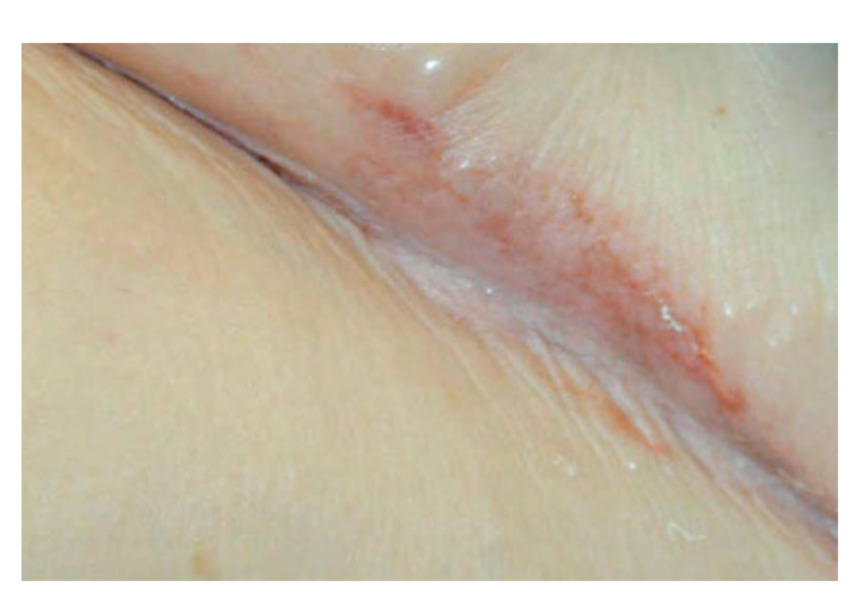


FIGURA 16-81 Intertrigo, vista macroscópica

La región eritematosa presente en este pliegue cutáneo del abdomen inferior se conoce como *intertrigo*. El roce de la piel del pliegue tiende a producir el raspado de la epidermis, mientras que el medio cálido y húmedo propicia el crecimiento de hongos y bacterias. Pueden producirse infecciones secundarias. Suele ser una complicación de la obesidad.



FIGURA 16-82 Estrías abdominales, vista macroscópica

Estas líneas blancas, deprimidas y con aspecto de cicatriz, situadas en el abdomen inferior, son *estrías* (más formalmente se conocen como *estrías atróficas* o *estrías de distensión*). Al aparecer, pueden ser rosadas o violetas. Las estrías afectan al abdomen, las mamas, las nalgas y los muslos, en los que se produce debilitamiento del tejido elástico de la dermis. Son factores predisponentes el embarazo, la obesidad y el síndrome de Cushing.



FIGURA 16-83 Verruga vulgar, vista macroscópica

La verruga vulgar es una lesión muy corriente de la piel, en particular en los niños y los adolescentes. Afecta con más frecuencia a las manos. Puede ser solitaria o múltiple. Tiene una superficie rugosa y su coloración es entre gris y marrón. Las verrugas son secundarias a la infección por HPV y pueden producirse por contacto directo entre los individuos o por autoinoculación desde una localización cutánea a otra. Tienden a crecer lentamente durante varios años y luego experimentan regresión a lo largo de un período de 6 meses a 2 años de duración.

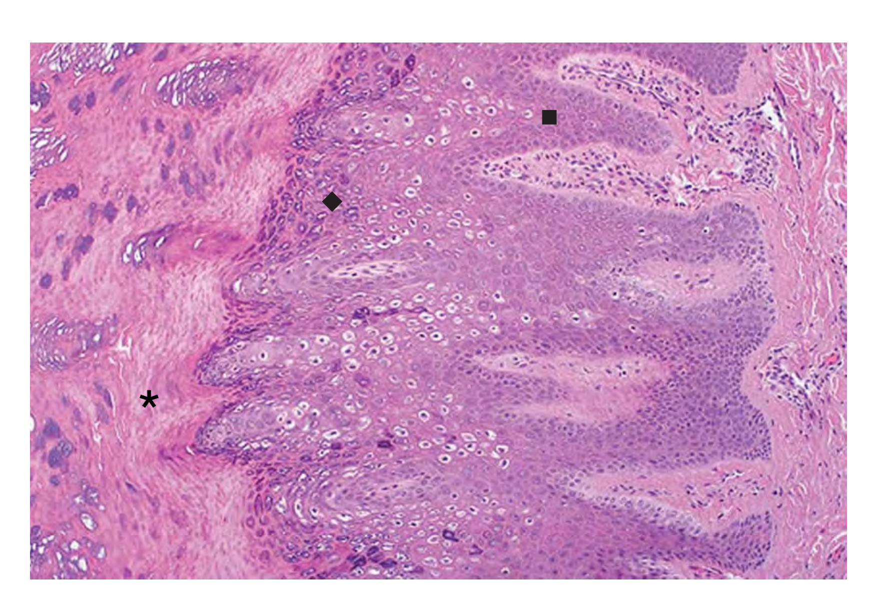


FIGURA 16-84 Verruga vulgar, vista microscópica

La verruga común tiene hiperplasia epitelial prominente con hiperqueratosis (*) y papilomatosis (■), que producen el característico aspecto macroscópico rugoso y verrugoso. La capa granular de la epidermis (◆) es prominente. Estas lesiones suelen medir entre unos milímetros y 1 cm, y se localizan con más frecuencia en el dorso de las manos. Sin embargo, también pueden aparecer en la cara (verruga plana), la planta de los pies (verruga plantar) o en las palmas de las manos (verruga palmar).

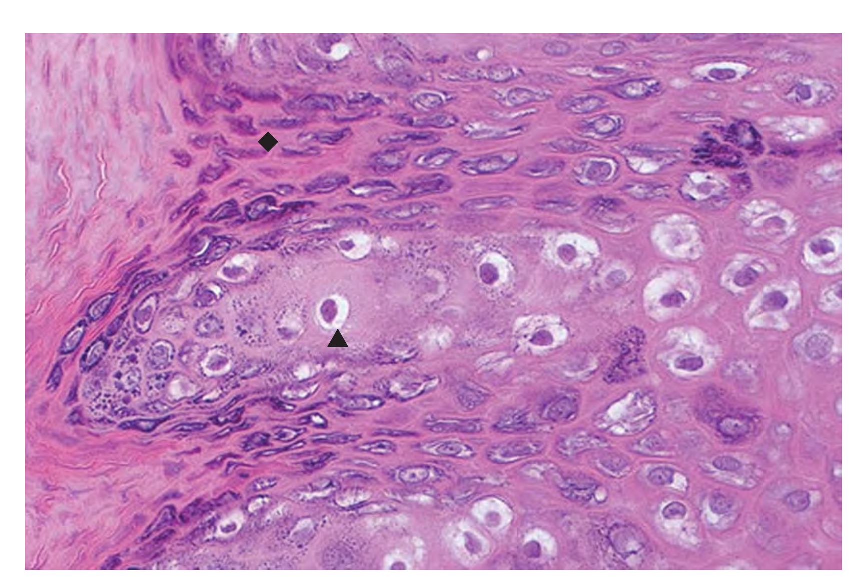


FIGURA 16-85 Verruga vulgar, vista microscópica

A gran aumento, en esta verruga vulgar se aprecian vacuolización prominente (▲) de los núcleos y grandes gránulos queratohialinos basófilos (◆) de las células de la epidermis (cambios coilocíticos), que indican el origen vírico de la lesión. Hay partículas víricas en los núcleos de las células de la epidermis. Estas verrugas suelen estar causadas por subtipos de HPV que no se asocian a la transformación maligna. Por otra parte, el subtipo HPV16 se ha asociado al desarrollo de carcinoma de células escamosas.

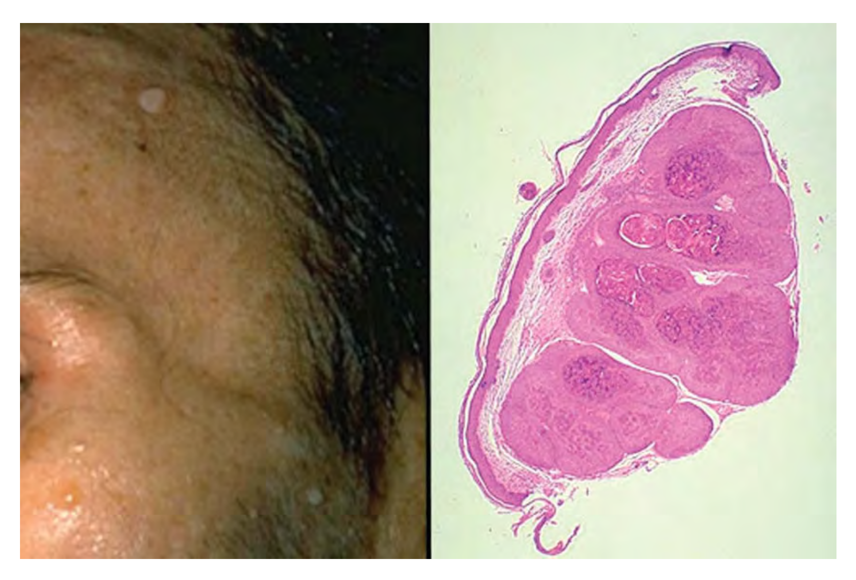


FIGURA 16-86 Molusco contagioso, vista macroscópica y microscópica

En la ilustración izquierda se ven múltiples pápulas de 2 a 4 mm, firmes, con forma de cúpula y coloración carnosa, que están causadas por molusco contagioso. Estas lesiones también pueden ser umbilicadas. Se encuentran más a menudo en la piel del tronco y la región anogenital, pero pueden aparecer en cualquier localización, tal como se muestra aquí en la cara. En la biopsia de la ilustración derecha se observa hiperplasia epidérmica verrugosa en forma de copa. Esta infección se propaga por contacto directo entre los individuos.

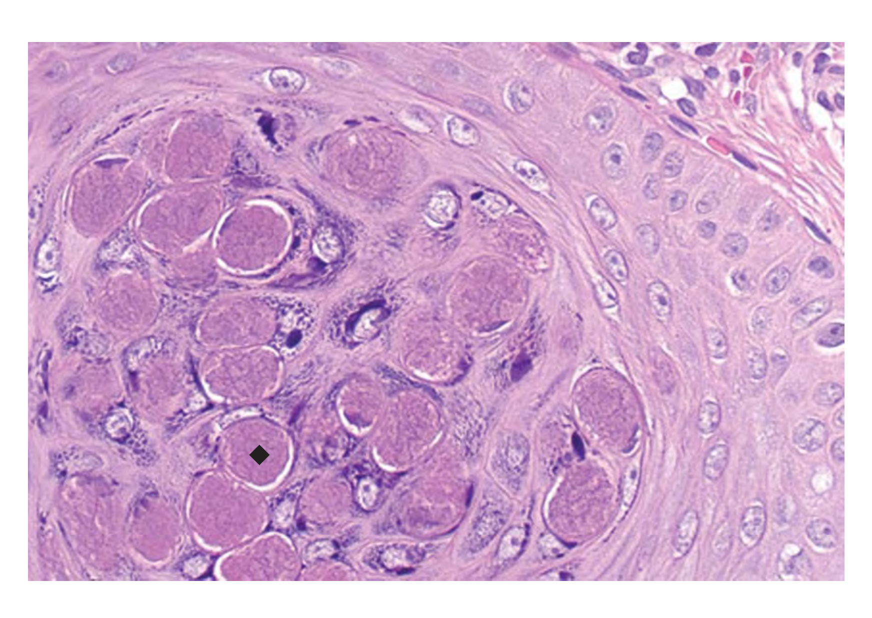


FIGURA 16-87 Molusco contagioso, vista microscópica

A gran aumento, hay grandes inclusiones rosadas y ovoideas (◆) en las células de la epidermis. Se trata de los «cuerpos del molusco contagioso», proceso que está causado por un gran poxvirus ADN con forma de ladrillo. Estas lesiones involucionan de forma espontánea en un par de meses. Los cuerpos del molusco contagioso pueden identificarse mediante la tinción de Giemsa en el material caseoso que se exprime del centro de la lesión.



FIGURA 16-88 Micosis superficial, vista macroscópica

Aquí se ve una placa confluente, irregular y ligeramente hiperpigmentada, característica de la pitiriasis versicolor *(Tinea versicolor)* causada por *Malassezia furfur*. Una gran variedad de dermatofitos pueden producir áreas irregulares de eccema, pigmentación desigual, costras o escamas. Los dermatofitos incluyen los géneros *Trichophyton* y *Epidermophyton*. Las lesiones denominadas *tiña* se adjetivan de acuerdo con la localización: *Tinea corporis* (cuerpo), *Tinea capitis* (cabeza), *Tinea cruris* (ingle), *Tinea barbae* (barba) y *Tinea pedis* («pie de atleta»).

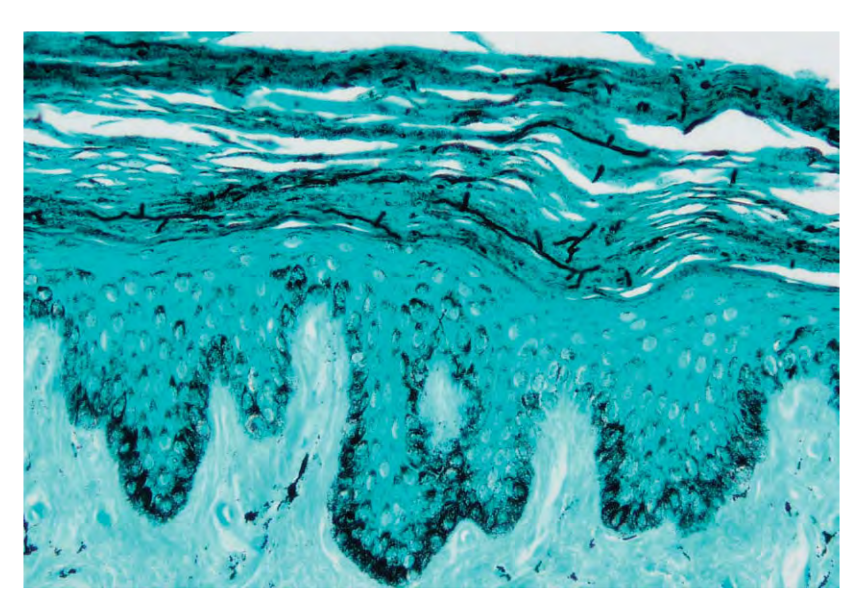


FIGURA 16-89 Micosis superficial, vista microscópica

Obsérvense, con la tinción de plata metenamina de Gomori, las hifas delgadas, negras, alargadas y ramificadas de los organismos fúngicos del estrato córneo. Los ambientes cálidos y húmedos ayudan a promocionar el crecimiento de los hongos. La afectación de la uñas se denomina *onicomicosis*. El examen de las lesiones con luz fluorescente (lámpara de Woods) puede poner de manifiesto la autofluorescencia de estos hongos.





FIGURA 16-90 Pediculosis, vista microscópica

En la ilustración derecha se ve un piojo («ladilla») que cuelga de un pelo del pubis. En la ilustración izquierda se muestra el piojo del cuerpo, más alargado (o el piojo de la cabeza, que es similar). Estos insectos no alados (obsérvense las seis patas) pican y succionan la sangre del hospedador humano. Son un incordio. La irritación focal que causan provoca el rascado y la excoriación, con posible infección secundaria. El piojo del cuerpo *(Pediculus humanus corporis)* es también el vector de *Rickettsia prowazekii* (tifus epidémico), *Borrelia recurrentis* (fiebre recurrente) y *Bartonella quintana* (fiebre de las trincheras, angiomatosis bacilar, endocarditis y linfadenopatía).

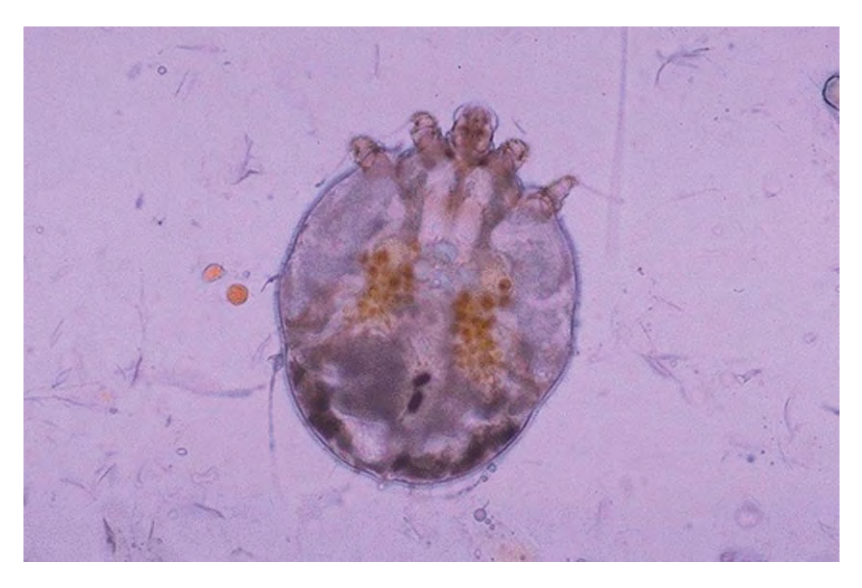


FIGURA 16-91 Escabiosis, vista microscópica

El raspado de la piel situada entre los dedos de la mano de un paciente que tenía lesiones lineales, de 0,2 a 0,6 cm de longitud, rojizas y excoriadas proporcionó este ácaro de la sarna *(Sarcoptes scabiei)*. El ácaro hembra hace su madriguera bajo el estrato córneo, habitualmente en las manos, pero también en la región genital de los hombres y en la región periareolar de las mujeres. Las lesiones provocan intenso prurito y el rascado produce excoriación.



FIGURA 16-92 Picadura de abeja, vista macroscópica

El área eritematosa focal que se ve aquí fue producida por una picadura de abeja. La picadura tiene un centro pálido, que corresponde a la reacción aguda necrótica, y la piel circundante es edematosa y levemente eritematosa por la inflamación aguda. En un pequeño porcentaje de individuos estas picaduras pueden desencadenar una reacción anafiláctica sistémica (hipersensibilidad de tipo 1).

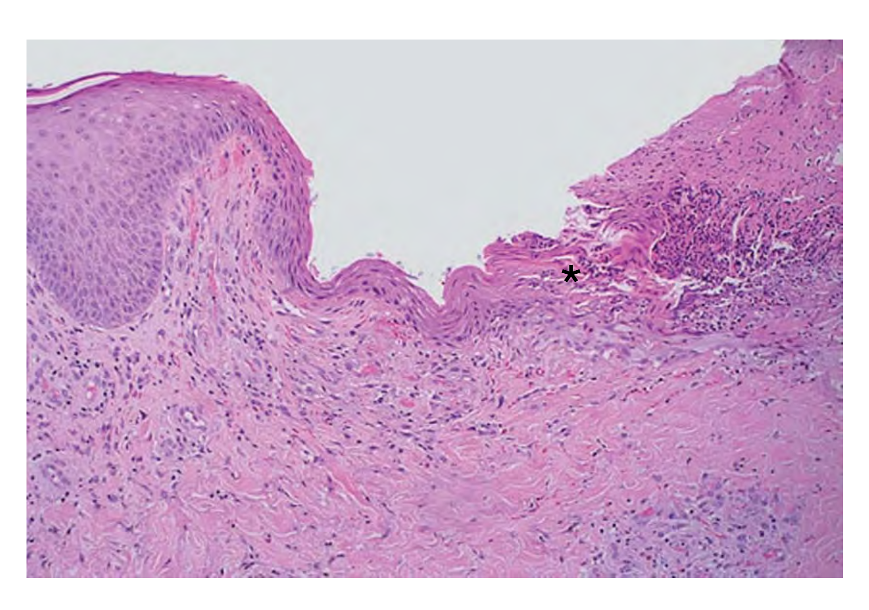


FIGURA 16-93 Picadura de la araña *Loxosceles*, vista microscópica

La picadura de la araña *Loxosceles* produce inicialmente una sensación leve de pinchazo, pero en pocas horas se instaura un dolor intenso con eritema y luego formación de ampollas. Esto puede seguirse del desarrollo de una úlcera profunda con una base necrótica (*). La mayoría de estas lesiones ulceradas se resuelven de forma espontánea en semanas o meses, pero algunos casos requieren desbridamiento o injerto de piel.



FIGURA 16-94 Contusión, vista macroscópica

Los traumatismos cerrados que no rompen la piel pueden romper pequeños vasos sanguíneos de la dermis y partes blandas subyacentes, provocando la extravasación de hematíes. Inicialmente, la contusión tiene un aspecto entre rojo y azul, pero luego los hematíes se fragmentan y liberan bilirrubina y heme (que es procesado a hemosiderina por los macrófagos), que proporcionan el tono amarillo-marrón que se ve aquí, una semana tras un traumatismo de la región superoexterna del brazo.

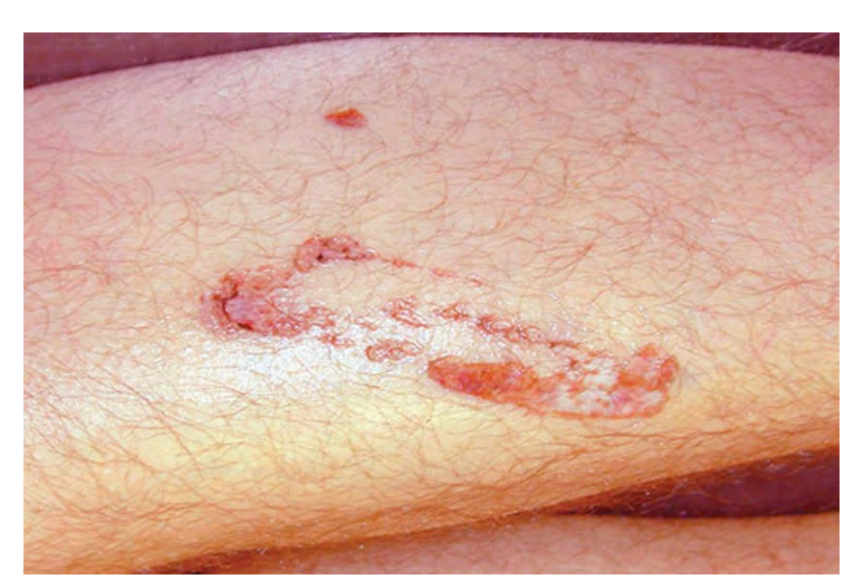


FIGURA 16-95 Abrasión, vista macroscópica

Como se ve aquí en una pierna, las abrasiones se producen por una lesión de raspado, habitualmente de forma irregular, de la superficie de la piel. Obsérvese el desgarro superficial de la epidermis, pero sin rotura de la piel. A veces el patrón de abrasión puede indicar qué tipo de superficie contactó la piel cuando se aplicó la fuerza. El material extraño puede incrustarse en la superficie que ha sufrido la abrasión.



FIGURA 16-96 Laceración, vista macroscópica

En esta laceración superficial de la frente se aprecia que la piel está rota. Hay pequeños fragmentos levantados de piel (▼) en las zonas en que el desgarro fue irregular. El desgarro puede ser entre lineal y estrellado, dependiendo de la dirección y la cantidad de la fuerza aplicada. Las laceraciones habitualmente se producen por contacto con un objeto irregular, en un traumatismo cerrado o abierto, con aplicación de la fuerza suficiente para romper la piel. Las laceraciones son más profundas que las abrasiones y más irregulares que las heridas incisas.



FIGURA 16-97 Herida incisa, vista macroscópica

La incisión se define como un corte muy regular hecho por un objeto afilado como un cuchillo. Aquí se ve una herida incisa de la piel de la mano. La incisión tiene bordes limpios y rectos, hechos por un objeto afilado, en este caso una espina de rosal. Es más fácil aproximar los bordes de una incisión (p. ej., una incisión quirúrgica) con suturas, de modo que la herida cure por primera intención y no deje cicatriz.

CAPÍTULO 17



Huesos, articulaciones y partes blandas

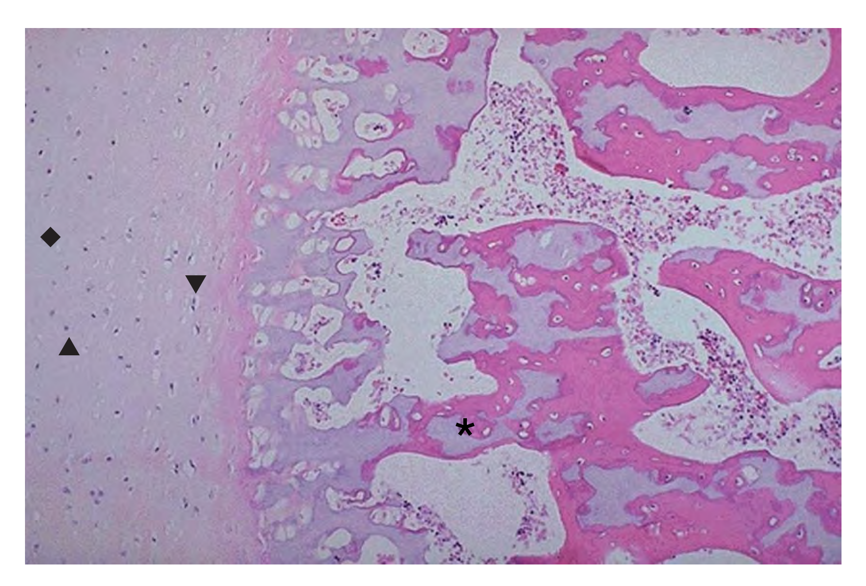
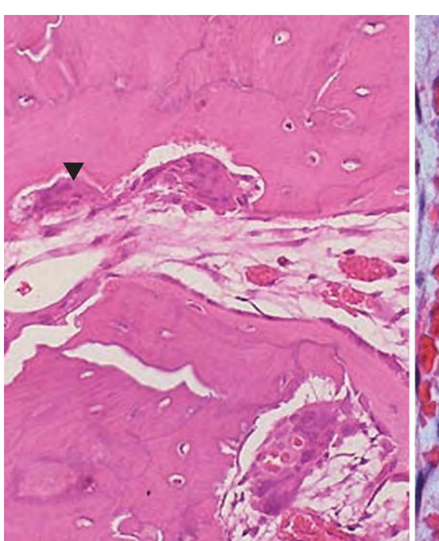


FIGURA 17-1 Hueso fetal normal, vista microscópica

En esta placa epifisaria de un hueso largo del feto normal se aprecian signos de osificación endocondral. El cartílago hialino (◆) de la izquierda contiene condroblastos que segregan matriz extracelular con glucosaminoglucanos y proteoglucanos, junto con fibras de colágeno de tipo II y algunas fibras elásticas. Los condroblastos (▲) se convierten en condrocitos (▼) en lagunas definidas por la cápsula pericelular y rodeadas por la matriz cartilaginosa. El molde de cartílago se transforma después en espículas (*) de osteoide que se calcifican. A medida que continúa el proceso, el hueso se alarga. El cartílago hialino que queda en los extremos de los huesos largos forma el cartílago articular.



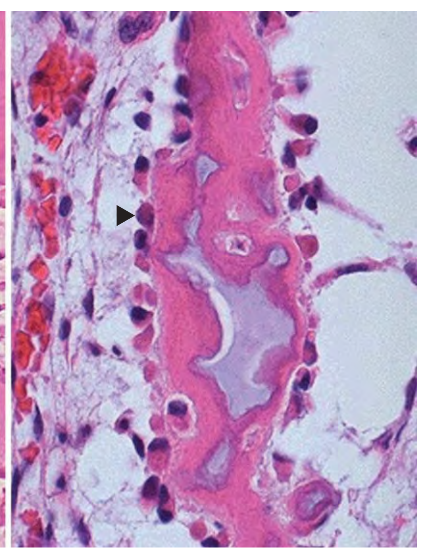


FIGURA 17-2 Hueso normal, vista microscópica

La espícula ósea fetal de la ilustración derecha tiene numerosos osteoblastos (▶) que revisten la superficie y generan nueva osteoide, o matriz ósea orgánica no calcificada, formada por colágeno de tipo I sobre el que después se depositarán los cristales de hidroxiapatita (fosfato cálcico hidratado). Los osteoblastos tienen receptores de paratormona (PTH) y cuando son estimulados por la PTH liberan RANKL, que se une a los receptores RANK de los preosteoclastos e inicia la osteoclastogénesis. La remodelación ósea se basa en la reabsorción de hueso mediada por enzimas, como la anhidrasa carbónica y la fosfatasa alcalina, liberadas por los osteoclastos (▼), que son las células multinucleadas que ocupan las lagunas de Howship en la ilustración izquierda.

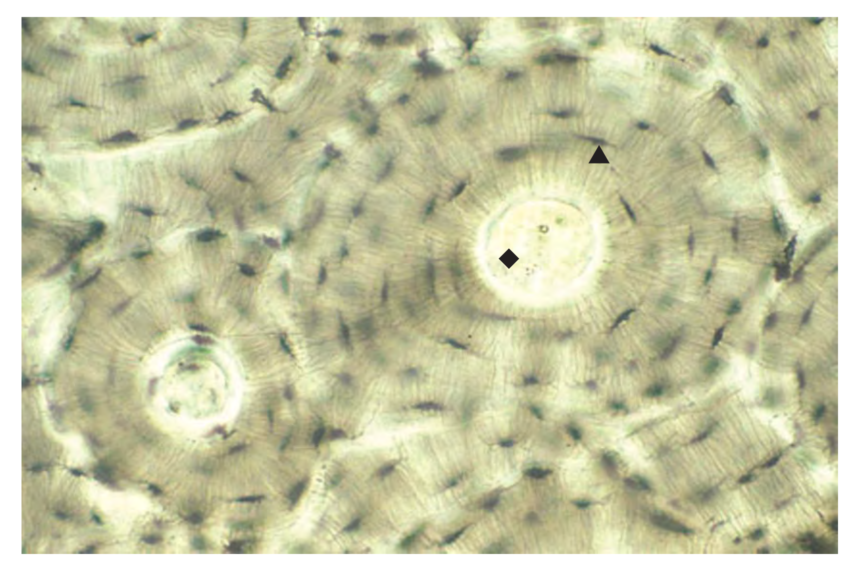


FIGURA 17-3 Hueso adulto normal, vista microscópica

En este corte transversal sin teñir de la cortical de un hueso compacto de un adulto se ven osteonas redondas formadas por capas concéntricas de cristales de hidroxiapatita que rodean a los conductos de Havers (◆), que contienen el aporte neurovascular. En los cristales hay osteocitos atrapados (▲) en las lagunas. Entre las lagunas hay canalículos que permiten la comunicación entre los osteocitos. Los osteocitos responden a las fuerzas mecánicas e influencian las concentraciones locales de calcio y fósforo para mantener la estructura ósea óptima. En los adultos, la mineralización de la osteoide tarda unas 2 semanas. El hueso es un almacén de minerales en el que se hallan depositados el 99% del calcio, el 85% del fósforo y el 65% del sodio de todo el organismo.

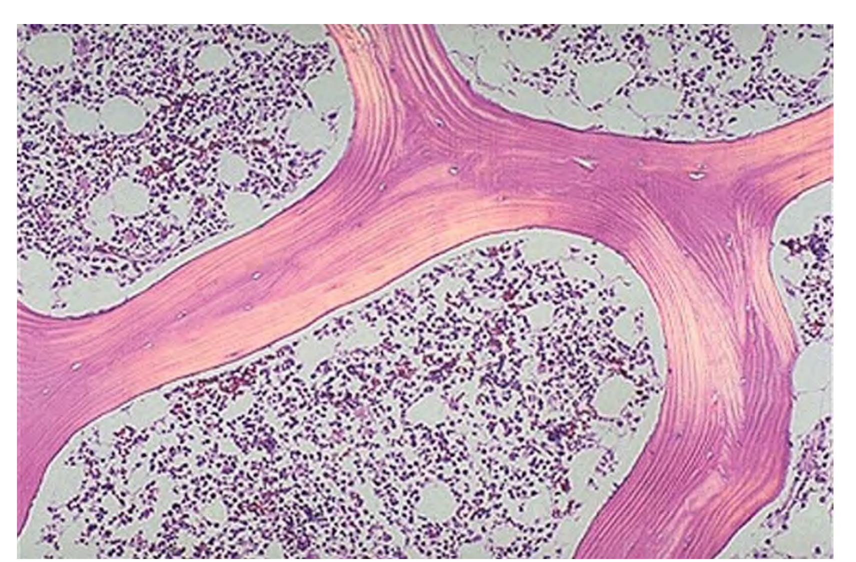


FIGURA 17-4 Hueso adulto normal, vista microscópica

Mediante la luz polarizada se comprueba que el hueso trabecular (esponjoso) normal tiene una arquitectura laminar. Las laminillas óseas se forman por remodelación de hueso inmaduro en respuesta a las tensiones de la gravedad y el movimiento, convirtiéndose en una compleja estructura tridimensional capaz de proporcionar fuerza y soporte. El hueso sufre una constante, aunque lenta, remodelación a lo largo de toda la vida, por las acciones de los osteoblastos y los osteoclastos. Los niños experimentan más crecimiento óseo principalmente por la osificación endocondral, con aumento de la longitud y el perímetro de los huesos largos hasta que se cierran las epífisis. Como puede apreciarse en esta imagen, entre las trabéculas óseas hay espacios medulares con elementos hematopoyéticos y adipocitos.



FIGURA 17-5 Fractura de los huesos de la mano, radiografía

En esta mano izquierda se aprecia el aspecto radiológico normal del hueso. El ribete externo de hueso cortical es más denso y, por tanto, parece más brillante. Las partes blandas tienen un aspecto gris más o menos oscuro. Obsérvese el aspecto de una fractura reciente del quinto metacarpiano, no consolidada y desplazada (▼), secundaria a un traumatismo externo.

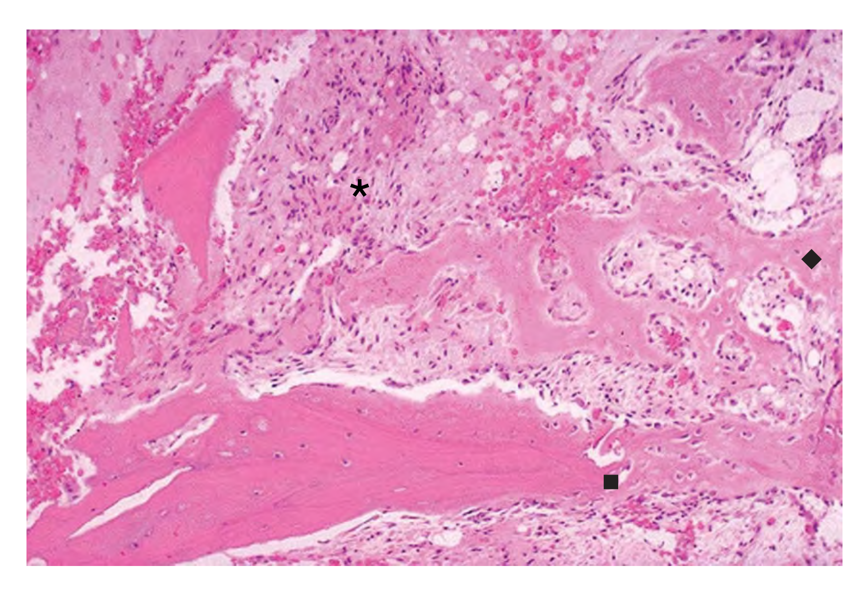


FIGURA 17-6 Callo de fractura, vista microscópica

Abajo a la izquierda, en la zona correspondiente a la fractura, se ven trabéculas óseas destruidas (■). Se está formando hueso inmaduro de color rosado más pálido (◆) en respuesta a la lesión visible arriba a la derecha, donde hay hemorragia y tejido de granulación (*). En la región de la fractura, el nuevo hueso inmaduro se denomina callo. Entre 6 y 8 semanas más tarde se ha producido suficiente consolidación de la fractura como para sustentar el peso y el movimiento. A la larga, al cabo de meses o años, este hueso nuevo es remodelado a hueso laminar que recupera la forma y fuerza originales. La consolidación de la fractura es más completa en los niños que en los adultos. En los adultos a menudo se realizan procedimientos ortopédicos con placas y tornillos para estabilizar las fracturas y alinearlas adecuadamente.



FIGURA 17-7 Displasia tanatofórica, radiografía

Las malformaciones congénitas del hueso son raras pero distintivas. Muchas producen enanismo, ya que se ve afectado el proceso de osificación endocondral y hay acortamiento de los huesos largos. Hay muchos síndromes de enanismo. El más común es la acondroplasia, que en el estado heterocigoto permite una esperanza de vida normal, pero en los homocigotos es letal *in utero*. La enfermedad se produce por una mutación puntual del gen que codifica el receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR3). Aproximadamente el 80% de los casos se producen por nuevas mutaciones espontáneas. Una malformación menos común (afecta sólo a 1 de cada 20.000 nacidos vivos) pero que es siempre letal es la que se muestra aquí —la displasia tanatofórica— causada por una mutación diferente del gen *FGFR3*. Obsérvese el tórax estrecho y el abdomen acampanado, que dan al tronco un contorno parecido al de los coches de carreras de fórmula uno. Los síndromes de enanismo asociados a una cavidad torácica pequeña producen hipoplasia pulmonar, que se convierte en el paso limitante para la supervivencia tras el nacimiento.

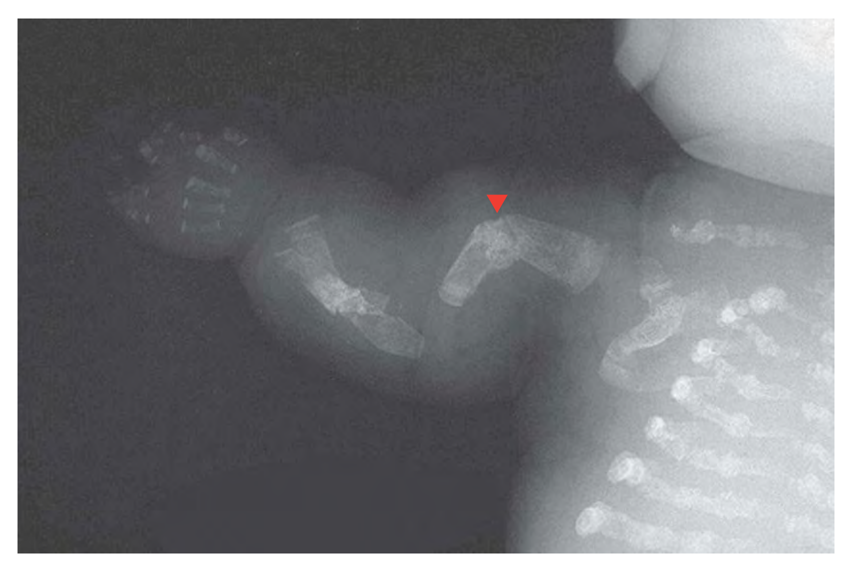


FIGURA 17-8 Osteogénesis imperfecta, radiografía

Hay múltiples fracturas (▼) en estos huesos con osteopenia pronunciada, como indica su brillo disminuido. La formación de colágeno de tipo I, que es un constituyente principal de la matriz ósea, está alterada como consecuencia de la disminución de la síntesis de la triple hélice de colágeno o la producción anormal de ésta. Esto provoca fragilidad ósea y tendencia a las fracturas. Aquí se muestra la forma letal perinatal (tipo II) de la osteogénesis imperfecta (OI). La mayoría de los casos se deben a una cadena corta de colágeno pro-α1(1), que produce inestabilidad de la triple hélice de colágeno. La cavidad torácica no está bien formada, con hipoplasia pulmonar y distrés respiratorio al nacer.



FIGURA 17-9 Osteogénesis imperfecta, vista macroscópica

Hay un aspecto gris-azulado de la esclerótica, que refleja la estructura defectuosa del colágeno por síntesis anormal del colágeno de tipo I. Este proceso se debe con más frecuencia a una mutación adquirida, pero algunos casos son de herencia autosómica dominante y pueden deberse a cadenas disminuidas o anormales de colágeno pro-α1(1) o pro-α2(1). La OI de tipo I es compatible con una supervivencia y estatura normales, pero los pacientes afectados presentan riesgo aumentado de fracturas y tienen problemas dentales y de la audición.

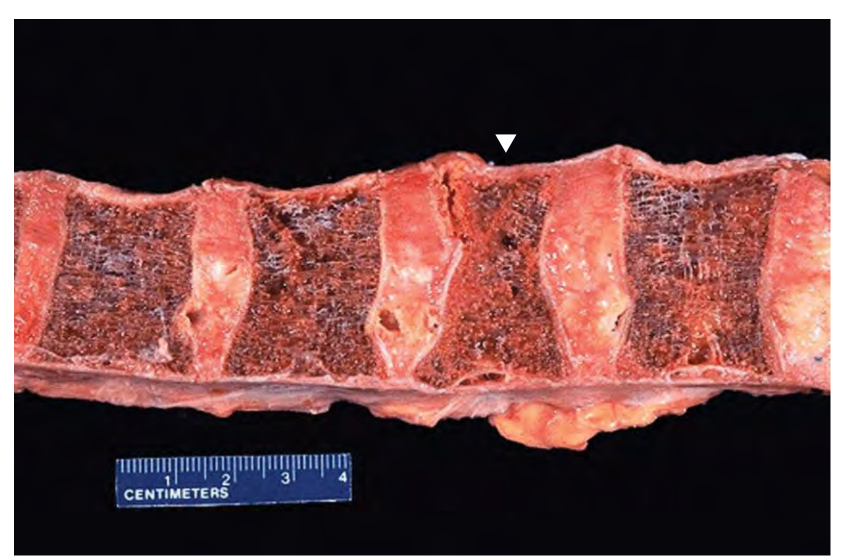
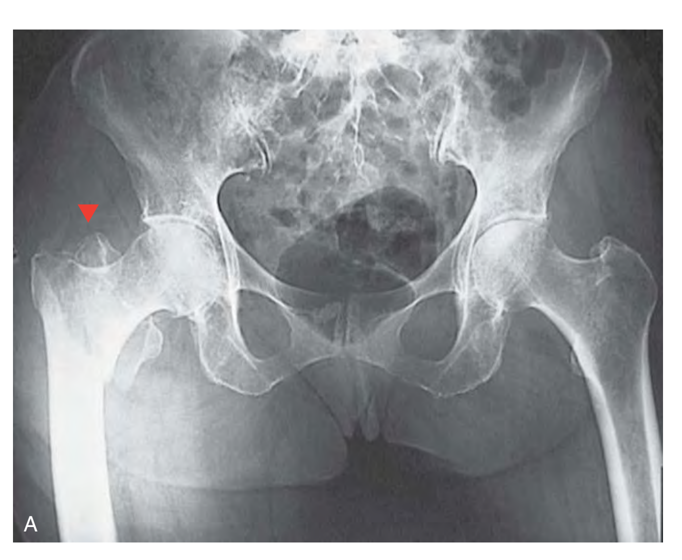


FIGURA 17-10 Osteoporosis, vista macroscópica

El hueso de estos cuerpos vertebrales pone de manifiesto osteoporosis pronunciada, con adelgazamiento y disminución del número de las trabéculas óseas. Uno de los cuerpos vertebrales tiene un grado de fractura por aplastamiento (▼) mayor que los demás. La osteoporosis es una pérdida ósea acelerada en relación con la edad (más de la pérdida habitual de 0,7% por año después de la cuarta década). Es más frecuente en las mujeres posmenopáusicas con concentraciones reducidas de estrógenos, que presentan mayor riesgo de fracturas de las caderas, las muñecas y las vértebras. La actividad física mantenida y la buena dieta ayudan a construir y mantener la masa ósea. La deficiencia de vitamina D en los adultos puede producir osteomalacia, que tiene un aspecto macroscópico y radiológico similar a la osteoporosis.



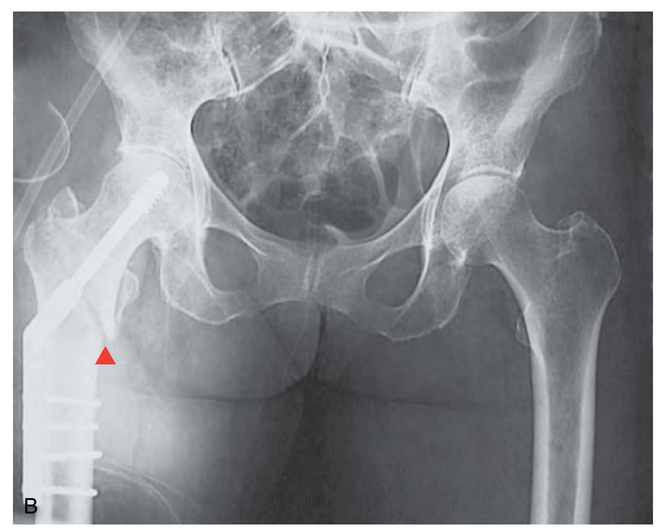


FIGURA 17-11*A* y *B* Osteoporosis con fractura, radiografía

Esta anciana tiene osteoporosis grave de los fémures, como consecuencia de la cual ha sufrido una fractura intertrocantérea derecha (▼) que ha sido objeto de reparación quirúrgica (▲). Este hueso debería ser mucho más denso y brillante, pero es muy radiotransparente por la osteopenia.

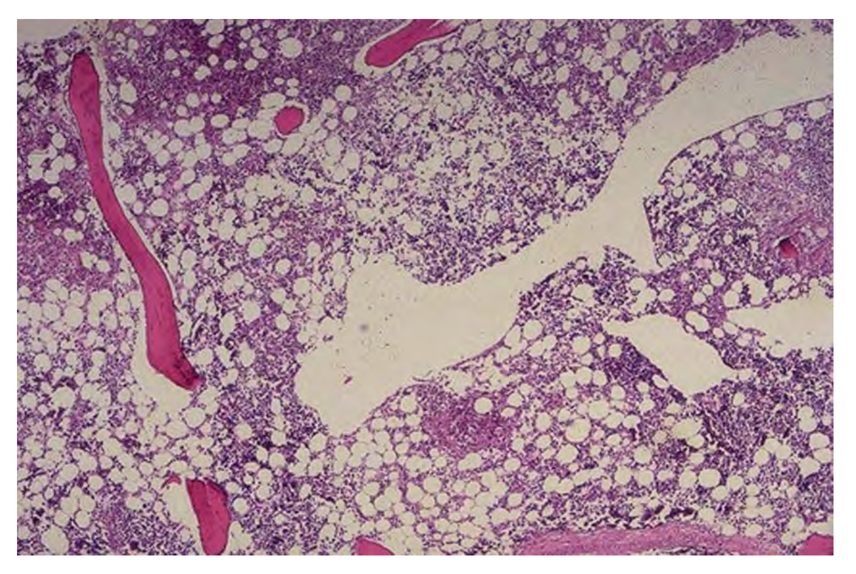


FIGURA 17-12 Osteoporosis, vista microscópica

Las trabéculas óseas son delgadas y escasas en este cuerpo vertebral con osteoporosis. La estructura ósea es normal, pero hay menor cantidad. La cortical ósea se halla adelgazada y las trabéculas son menos complejas en sus ramificaciones, lo que hace que proporcionen menos soporte tridimensional. Las mediciones de laboratorio referidas al calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y PTH en el suero se encuentran todas dentro de los límites de la normalidad. Por el contrario, en el hiperparatiroidismo primario la concentración de PTH está elevada o en los límites altos de la normalidad, el calcio está aumentado y el fósforo está disminuido. La osteocalcina (γ-carboxiglutamato óseo) sintetizada por los osteoblastos se incorpora a la matriz ósea extracelular y la concentración de osteocalcina circulante se correlaciona con la densidad ósea.

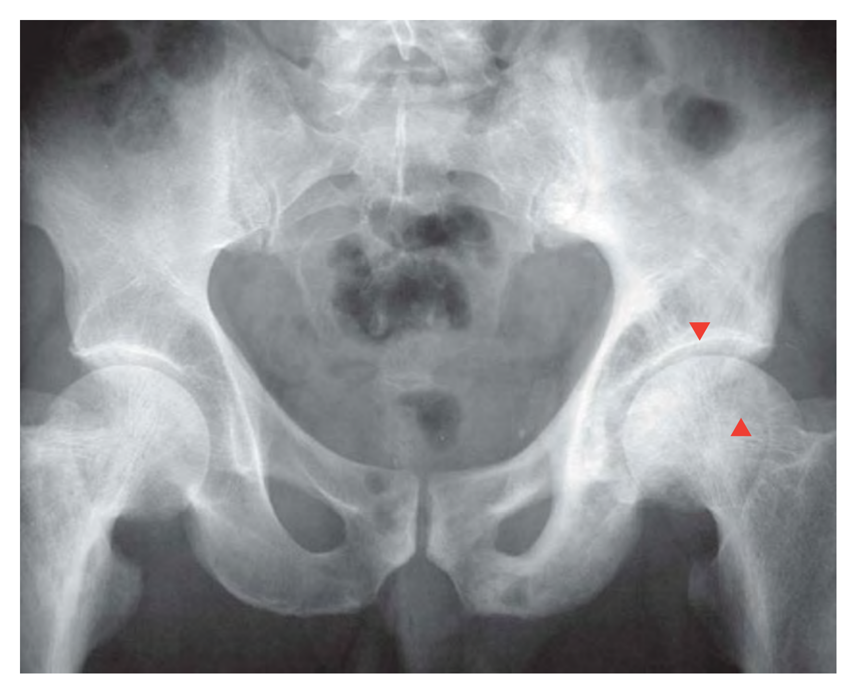


FIGURA 17-13 Enfermedad de Paget ósea (osteítis deformante), radiografía

El hueso de la cadera izquierda tiene un aspecto más irregular que el de la derecha, debido tanto a osteosclerosis (▼), con mayor densidad, como a osteólisis, con mayor transparencia (▲). Se trata de una fase mixta (osteoclástica y osteoblástica) de la enfermedad de Paget ósea, que afecta con más frecuencia a varones blancos de edad avanzada de origen europeo. La infección por paramixovirus podría aumentar la secreción de interleucina-6, que estimula la actividad de los osteoclastos. Además, los osteoclastos pueden volverse más sensibles a RANKL y a la vitamina D. La fosfatasa alcalina se halla aumentada en el suero, pero las concentraciones de calcio y PTH en el suero son normales. El incremento de la proliferación ósea convella un aumento del riesgo de neoplasia maligna —el llamado sarcoma de Paget, que suele ser un osteosarcoma— en hasta el 1% de los pacientes afectados.



FIGURA 17-14 Enfermedad de Paget ósea (osteítis deformante), resonancia magnética

En esta porción superior del fémur izquierdo hay más irregularidad, con esclerosis ósea aumentada junto a áreas de radiotransparencia. La enfermedad de Paget afecta sobre todo a los ancianos y la evolución de la enfermedad es de muchos años. Al principio puede haber más osteólisis, pero esto se sigue de una fase más diagnóstica en la que hay una mezcla de osteólisis y osteosclerosis. A la larga, en la fase final hay osteosclerosis prominente. Los rasgos clínicos más característicos de la enfermedad de Paget son el dolor y la disminución de la movilidad articular. Paradójicamente, el hueso anormalmente grueso es más débil y tiene tendencia a fracturarse. La afectación del cráneo puede ocasionar atrapamiento de los nervios.

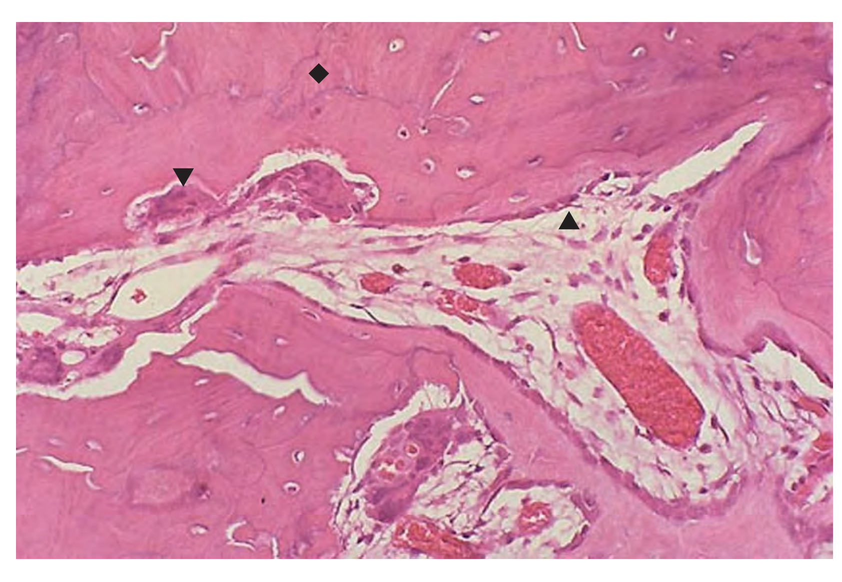


FIGURA 17-15 Enfermedad de Paget ósea (osteítis deformante), vista microscópica

Aquí se ve más recambio óseo, con un desacoplamiento de la remodelación del hueso en cuanto a la coordinación de los osteoblastos y los osteoclastos, produciendo un aspecto microscópico desordenado. Hay actividad prominente, tanto de los osteoclastos (▼) como de los osteoblastos (▲). El resultado es un hueso más grueso pero más débil, que tiene líneas de cementación irregulares (◆), con un patrón en «mosaico» en lugar del patrón laminar organizado. Esta proliferación ósea es muy vascularizada, y el aumento del flujo vascular puede producir insuficiencia cardíaca congestiva de alto gasto. La enfermedad localizada suele no requerir más tratamiento que el uso ocasional de analgésicos, en tanto que la enfermedad poliostótica se trata con bifosfonatos, que son inhibidores de los osteoclastos.



FIGURA 17-16 Hiperparatiroidismo, radiografía

Este paciente tiene hiperparatiroidismo primario por un adenoma de paratiroides, con aumento del calcio, disminución del fósforo y elevación de la PTH en el suero. Se trata de una osteítis fibrosa quística, con áreas radiotransparentes expansivas (▲) que aquí se ven como deformidades de los metatarsianos y las falanges de la mano derecha. Estas lesiones son dolorosas, pero la disminución focal de la masa ósea también predispone a la fractura. Por el contrario, el hiperparatiroidismo secundario se debe a insuficiencia renal crónica con retención de fosfato, lo que aumenta el fósforo y disminuye el calcio en el suero. De este modo se estimula la liberación de PTH, que produce osteítis fibrosa quística, así como osteomalacia, osteoporosis, osteosclerosis y retraso del crecimiento, lo que en conjunto se conoce como *osteodistrofia renal*.

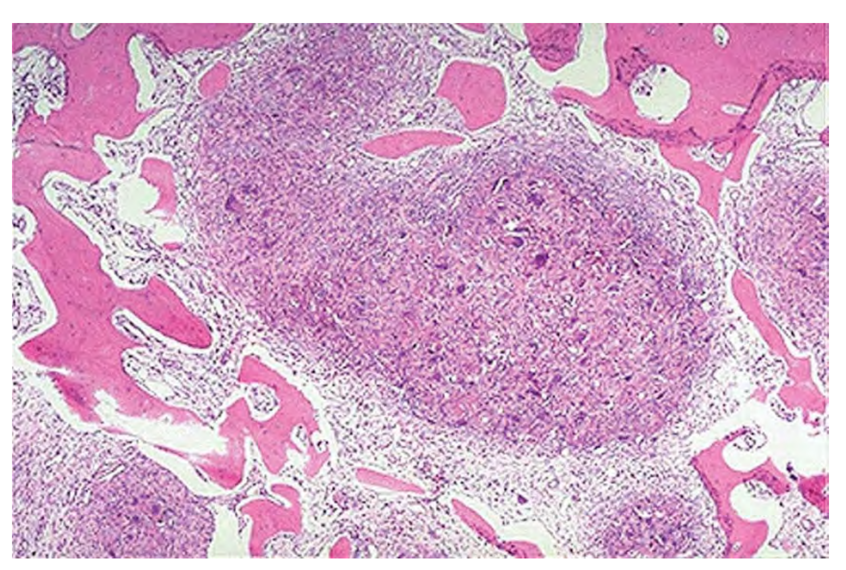


FIGURA 17-17 Hiperparatiroidismo, «tumor pardo» del hueso, vista microscópica

Esta imagen histológica corresponde radiológicamente a una lesión focal radiotransparente de osteítis fibrosa quística. Esta área de proliferación fibrosa reactiva, con una mezcla de células multinucleadas gigantes, se denomina *tumor pardo*, porque en el examen macroscópico se observa un color pardo que le viene impartido a la lesión por la rica vascularización, la hemorragia, la infiltración de macrófagos y los depósitos de hemosiderina que a menudo acompañan a esta proliferación. Estas lesiones pueden sufrir degeneración quística y producir dolor focal y fracturas.

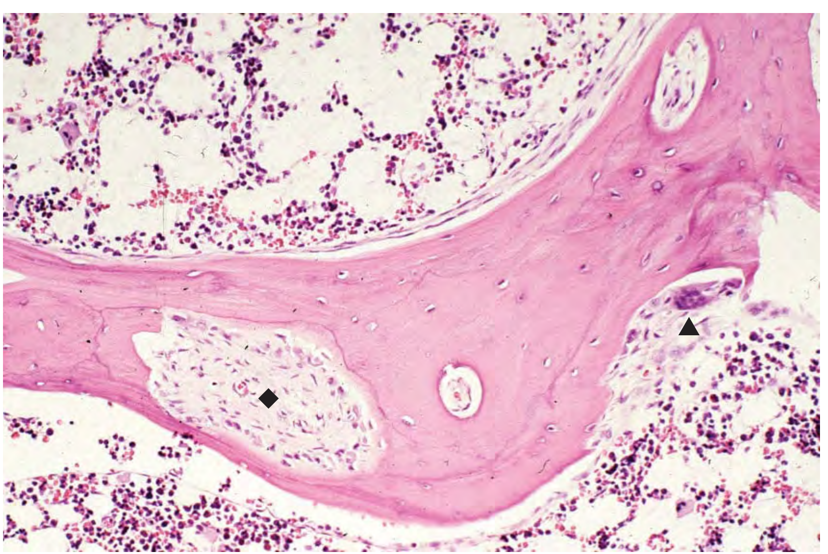


FIGURA 17-18 Hiperparatiroidismo, osteítis disecante, vista microscópica

Aquí se muestra una espícula ósea con actividad osteoclástica y osteoblástica pronunciada (◆). Hay remodelación acelerada del hueso, con osteoclastos (▲) que «excavan túneles» en las trabéculas óseas y forman bolsas de tejido fibrovascular. El tejido fibrovascular también aumenta en los espacios peritrabeculares. En el hiperparatiroidismo secundario por insuficiencia renal crónica, la acidosis metabólica también estimula la reabsorción ósea. El aumento de β_2-microglobulina circulante que acompaña a la hemodiálisis de larga duración puede producir depósitos de amiloide en el hueso.



FIGURA 17-19 Necrosis avascular, vista macroscópica

Bajo el cartílago articular de la cabeza femoral hay un área pálida de osteonecrosis, con forma de cuña, en este paciente con dolor de cadera tras el uso prolongado de corticosteroides. Otros factores de riesgo son los traumatismos con daño vascular, la trombosis, los barotraumatismos, las vasculitis, la enfermedad de células falciformes y la radioterapia. El síntoma habitual de comienzo es el dolor con el movimiento, que luego se convierte en constante. El reemplazamiento del hueso necrótico por hueso nuevo no se produce con la suficiente rapidez como para impedir el colapso focal y la destrucción del cartílago articular, con fractura. El infarto de la cavidad medular suele ser asintomático.

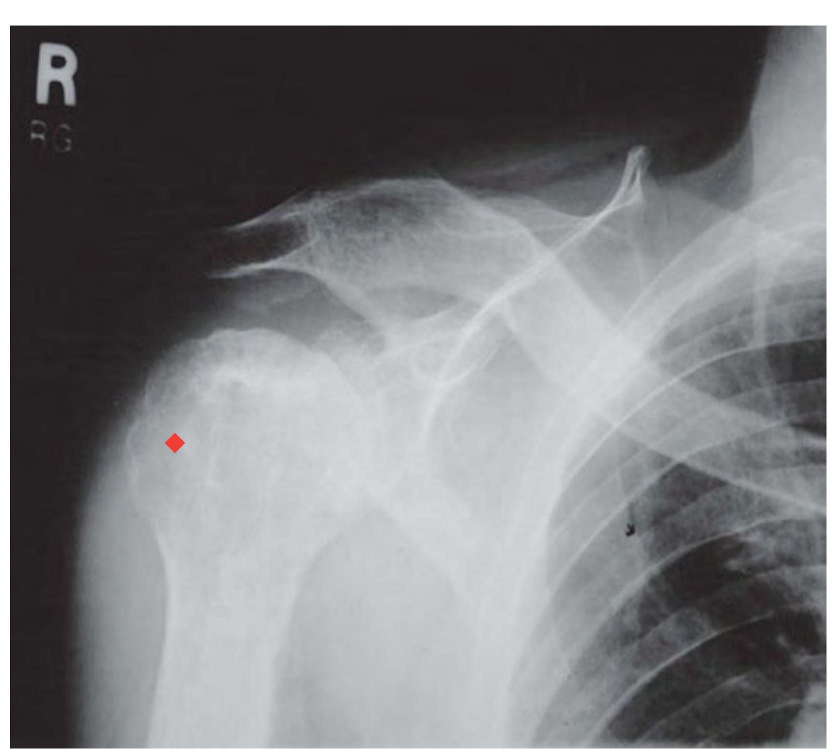


FIGURA 17-20 Necrosis avascular, radiografía

Obsérvese la remodelación irregular (◆) de la cabeza del húmero en este caso de necrosis. El hueso de las cabezas humeral y femoral tiene una irrigación muy tenue que se ve afectada con facilidad en los traumatismos. El hueso desvitalizado sufre luego remodelación y distorsión, y la articulación adyacente se vuelve dolorosa, con aumento del uso y disminución de la función. El proceso de remodelación es ineficiente y lento, de modo que con el tiempo se produce el colapso del hueso, con distorsión del cartílago articular y artrosis secundaria.

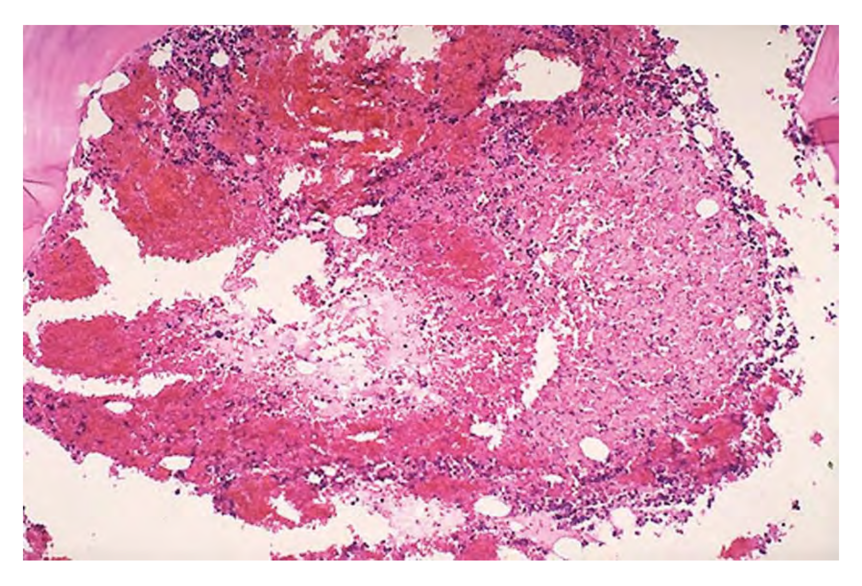


FIGURA 17-21 Infarto de médula ósea, vista microscópica

Aquí se ven hemorragia y necrosis de la médula ósea de un cuerpo vertebral. Esta lesión se produjo en un paciente con una crisis de células falciformes y dolor de espalda grave. Las oclusiones microvasculares por los hematíes falciformes, que son muy adhesivos, provocan la liberación de hemoglobina que se une al óxido nítrico (NO). La reducción de NO favorece la vasoconstricción y la agregación plaquetaria. Estas crisis vasooclusivas pueden afectar a múltiples órganos, ocasionando, entre otros, el síndrome torácico agudo, con oclusión del lecho vascular pulmonar. El dolor de los infartos óseos imita a la osteomielitis aguda.



FIGURA 17-22 Osteomielitis crónica, vista macroscópica

La destrucción extensa y la remodelación irregular del hueso ha originado este secuestro necrótico, de color claro (inmediatamente adyacente al dispositivo protésico), rodeado del involucro, de color más oscuro, que es el nuevo hueso reactivo. La osteomielitis puede ser la consecuencia de una herida penetrante que introduce organismos (habitualmente bacterias) en el hueso. Con más frecuencia, la osteomielitis se adquiere por diseminación hematógena. En los huesos en crecimiento de los niños, la mayoría de las infecciones comienzan predominantemente en la región metafisaria, que tiene la irrigación más abundante. En los adultos, la osteomielitis comienza con más frecuencia en las epífisis y en las zonas subcondrales.

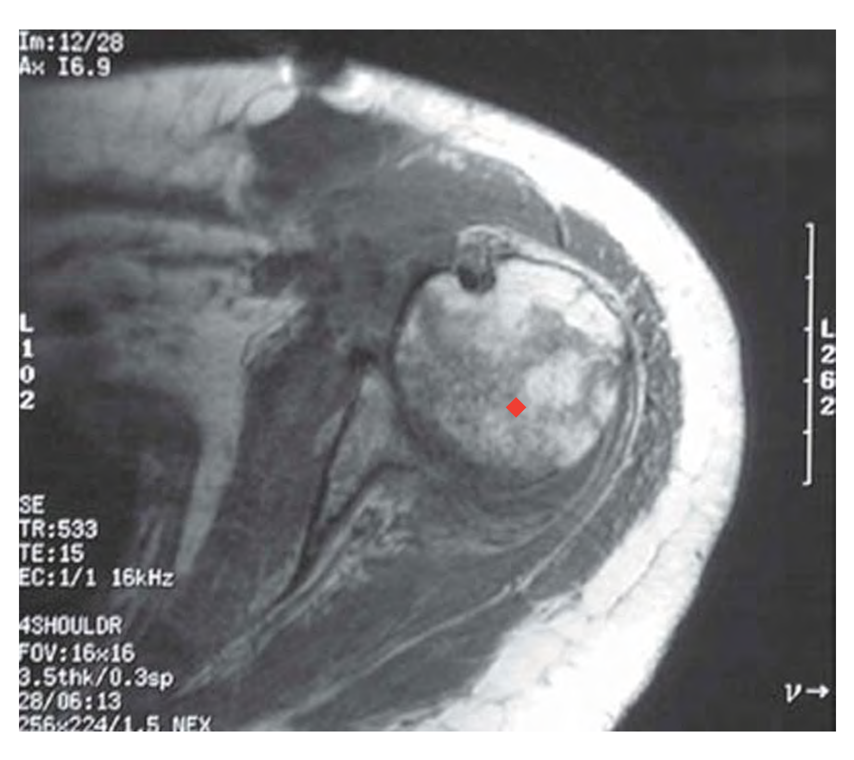


FIGURA 17-23 Osteomielitis crónica, resonancia magnética

Esta cabeza humeral proximal es irregular (◆) debido a osteomielitis crónica. La osteomielitis aguda se presenta con dolor, fiebre y leucocitosis. Los hemocultivos pueden ser positivos. Aproximadamente entre el 5 y el 25% de los casos agudos no se resuelven y progresan a osteomielitis crónica. Puede haber exacerbaciones agudas. El hueso debilitado tiene tendencia a fracturarse. Una fractura complicada por osteomielitis puede no llegar a consolidarse, desarrollándose una seudoartrosis. Una complicación infrecuente es la formación de una fístula de drenaje, y más raro aún es el desarrollo de un carcinoma de células escamosas en la fístula.

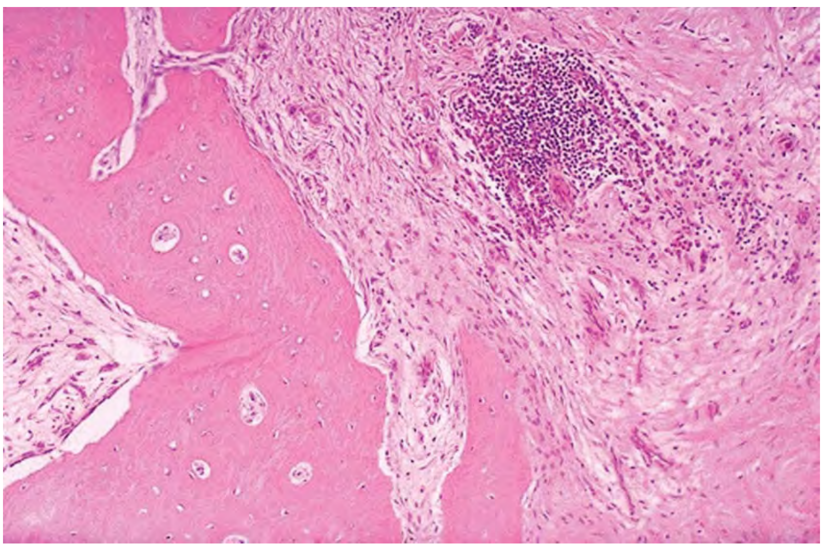
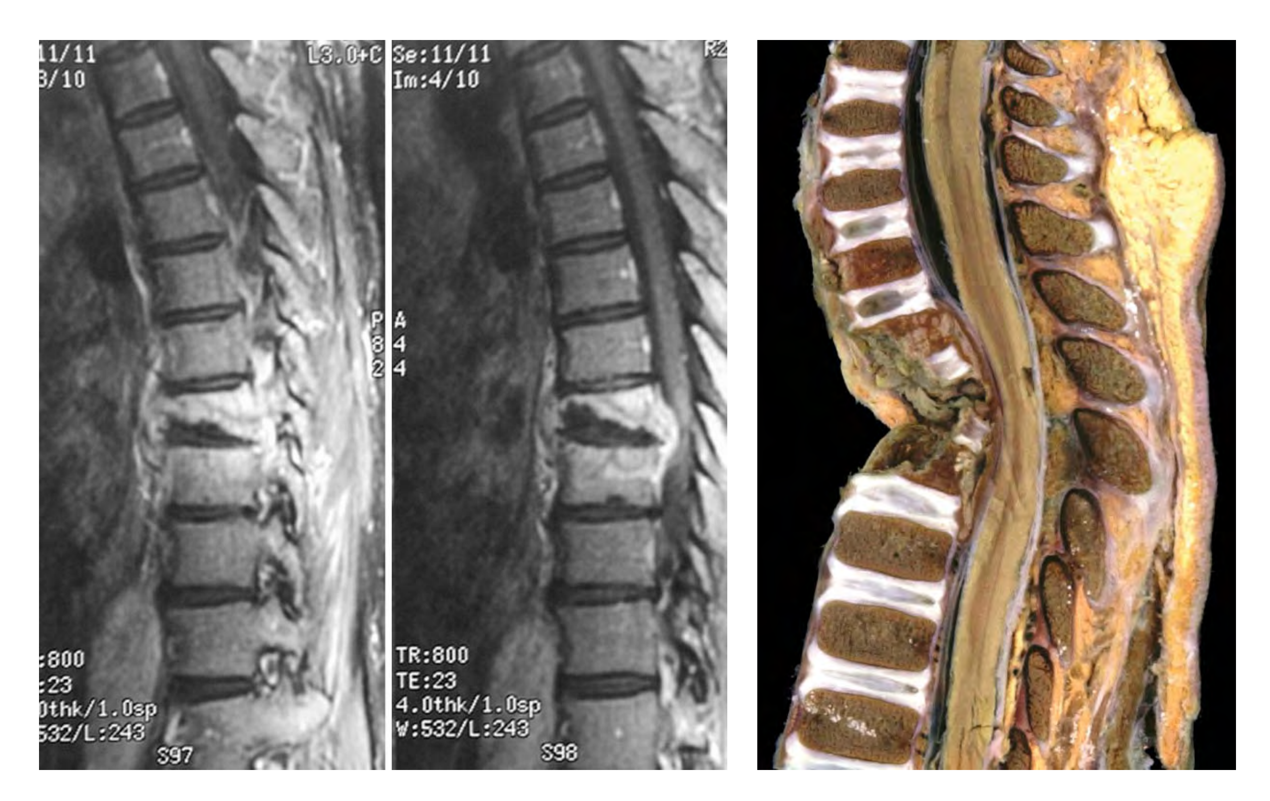


FIGURA 17-24 Osteomielitis crónica, vista microscópica

Aquí se muestra fibrosis de la médula ósea, acompañada de un infiltrado inflamatorio crónico. Las trabéculas óseas tienen un aspecto desorganizado y el hueso está desvitalizado. La osteomielitis es difícil de tratar y puede requerir drenaje quirúrgico y terapia antibiótica. El organismo que con más frecuencia causa osteomielitis es *Staphylococcus aureus*. Los recién nacidos pueden sufrir infecciones óseas por *Haemophilus influenzae* y estreptococos del grupo B. Los pacientes con anemia de células falciformes tienen tendencia a desarrollar osteomielitis por *Salmonella*. Las infecciones urinarias y el uso de drogas por vía parenteral se asocian a un riesgo elevado de osteomielitis por *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y *Klebsiella*.



FIGURAS 17-25 y 17-26 Osteomielitis tuberculosa, resonancia magnética y vista macroscópica

Se observa destrucción ósea extensa en las vértebras torácicas T8 y T9 de un paciente con infección diseminada por *Mycobacterium tuberculosis*. Se trata de la enfermedad de Pott. La destrucción de los cuerpos vertebrales ha producido la compresión de la médula espinal.





FIGURAS 17-27 y 17-28 Cifosis, radiografía, y escoliosis, tomografía computarizada

En la radiografía lateral de tórax de la izquierda se aprecia cifosis pronunciada de la columna vertebral, de modo que la cabeza y el cuello se hallan inclinados hacia delante y el volumen del tórax está muy reducido. Este paciente sufría osteoporosis grave y una caída con traumatismo produjo una fractura humeral que requirió reducción abierta y fijación interna (v. la varilla metálica). En la ilustración derecha, la TC coronal del tórax pone de manifiesto escoliosis pronunciada de la porción inferior de la columna vertebral torácica, con una curva importante hacia la derecha. Hay rotación de los ejes superoinferior y anteroposterior de la columna vertebral. (Obsérvese que este paciente también tiene una masa en el pulmón derecho; se trata de un carcinoma broncogénico.)

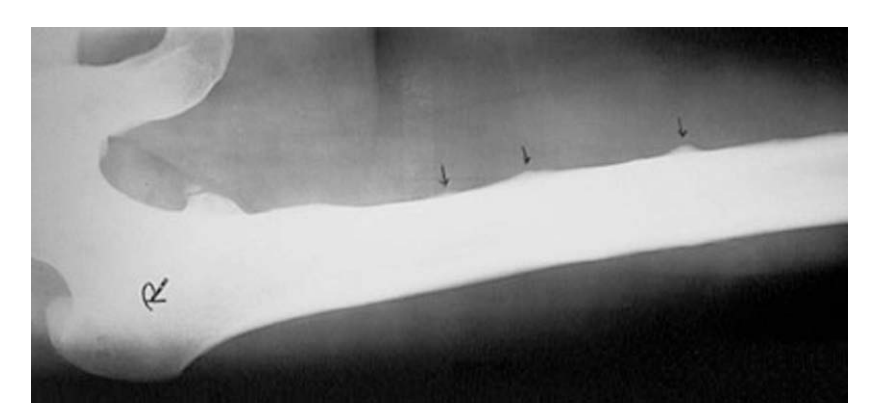


FIGURA 17-29 Osteoma, radiografía

En esta radiografía del fémur se observan múltiples osteomas *(flechas)* en un paciente con «síndrome de Gardner» causado por la mutación del gen *APC*. Los osteomas son habitualmente hallazgos incidentales. Ésta es una de las radiografías originales de uno de los primeros casos diagnosticados por el radiólogo Henry Plenk. Así pues, el síndrome es en realidad de Plenk-Gardner. Los osteomas solitarios afectan a individuos de mediana edad, en los que se presentan como masas sesiles periósticas o endósticas. Los osteomas se componen de una mezcla densa de hueso inmaduro y hueso laminar.

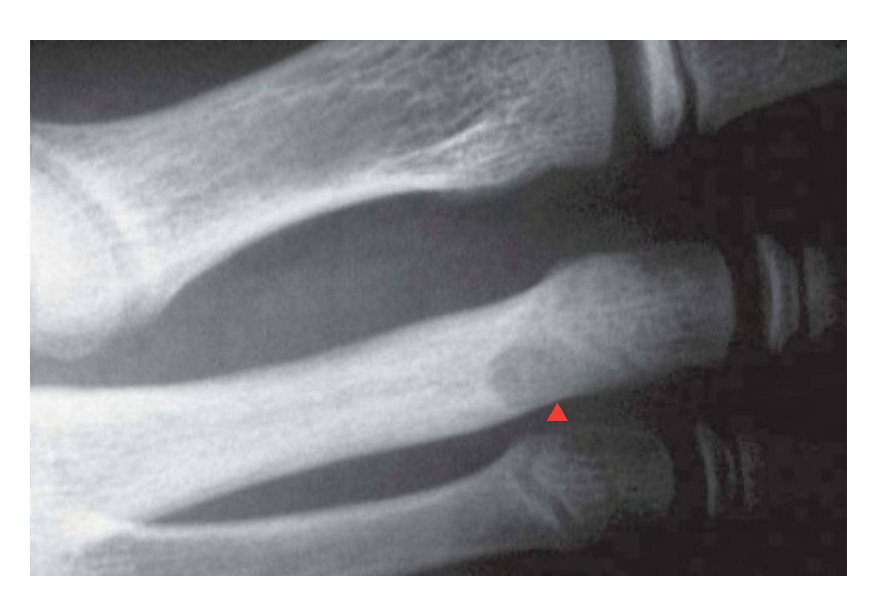


FIGURA 17-30 Osteoma osteoide, radiografía

En esta falange proximal se ve una lesión radiotransparente, redondeada y bien delimitada (▲), que se encuentra rodeada por un ribete de esclerosis. Se trata de un osteoma osteoide. A pesar de su tamaño (habitualmente menor de 2 cm), los osteomas osteoides pueden ser muy dolorosos, debido a la producción de prostaglandinas, que pueden bloquearse con analgésicos como la aspirina. Se presentan habitualmente en la segunda o la tercera década y suelen afectar al córtex del fémur o la tibia.

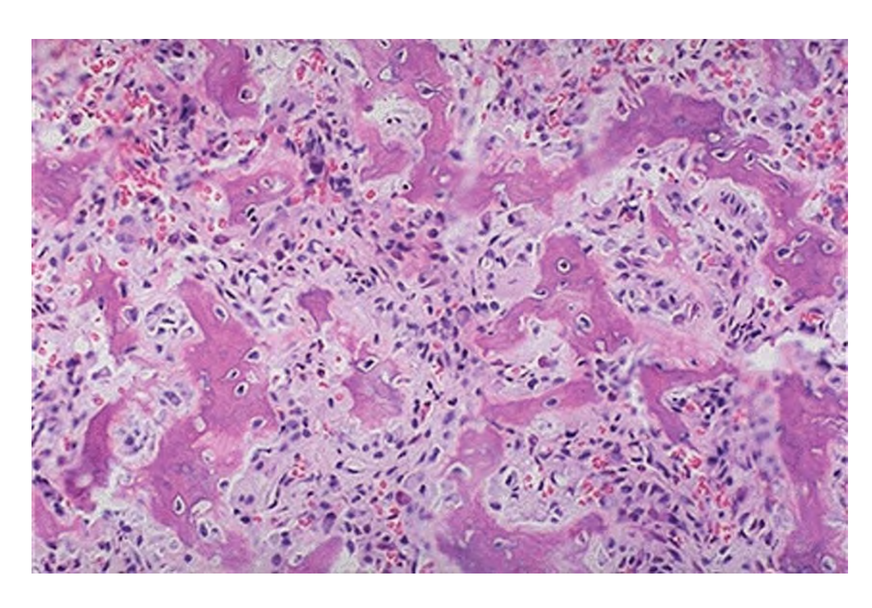


FIGURA 17-31 Osteoma osteoide, vista microscópica

Éste es el nido central (la porción radiotransparente) de un osteoma osteoide, compuesto de nuevo hueso inmaduro irregular de carácter reactivo. Los osteomas osteoides en general afectan al córtex óseo. El osteoblastoma es una masa bien circunscrita que tiene un aspecto microscópico idéntico al del osteoma osteoide y es simplemente un osteoma osteoide que tiene mayor tamaño (por definición, más de 2 cm) y que afecta habitualmente a las vértebras. Estas lesiones son benignas y se curan mediante resección local, pero pueden recidivar si la resección es incompleta. Sin embargo, la radioterapia puede inducir la transformación maligna.



FIGURA 17-32 Osteosarcoma, vista macroscópica

En este corte transversal de la pierna se observa una masa irregular (*) que nace en la metáfisis superior de la tibia. Rompe la cortical ósea e irrumpe en las partes blandas adyacentes. El tejido tumoral es firme y blanco-pardusco. Se ve el cartílago articular del cóndilo femoral, blanco y brillante, inmediatamente a la derecha del tumor en el espacio articular abierto. El osteosarcoma es el tumor maligno primario más común del hueso y suele presentarse en las dos primeras décadas de la vida. Es más frecuente en los hombres que en las mujeres. Más de la mitad de los osteosarcomas afectan a la zona de la rodilla. Otras localizaciones son la pelvis, el húmero proximal y la mandíbula. Los osteosarcomas familiares a menudo tienen mutaciones del gen *RB*. La mayoría son esporádicos y tienen mutaciones de *RB* pero también de *p53*, *CDK4*, *p16* y *CICLINA D1*.

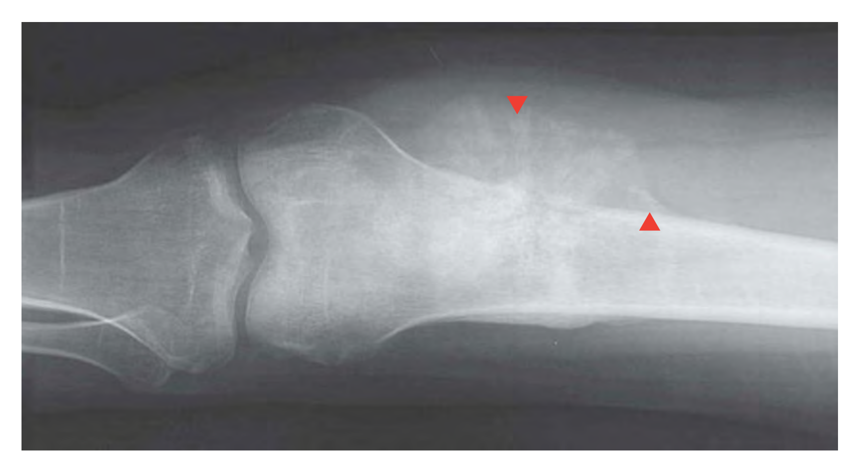


FIGURA 17-33 Osteosarcoma, radiografía

Este osteosarcoma (▼) afecta a la región metafisaria del fémur distal. En los individuos jóvenes se afectan con más frecuencia los huesos largos, probablemente porque la actividad mitótica del crecimiento óseo aumenta el riesgo de mutaciones genéticas. Este tumor erosiona y destruye la cortical ósea, extendiéndose a las partes blandas, en las que se aprecia la formación de hueso reactivo con calcificación (áreas más brillantes entre el gris normal de las partes blandas). El periostio está levantado (▲) y forma el triángulo de Codman.

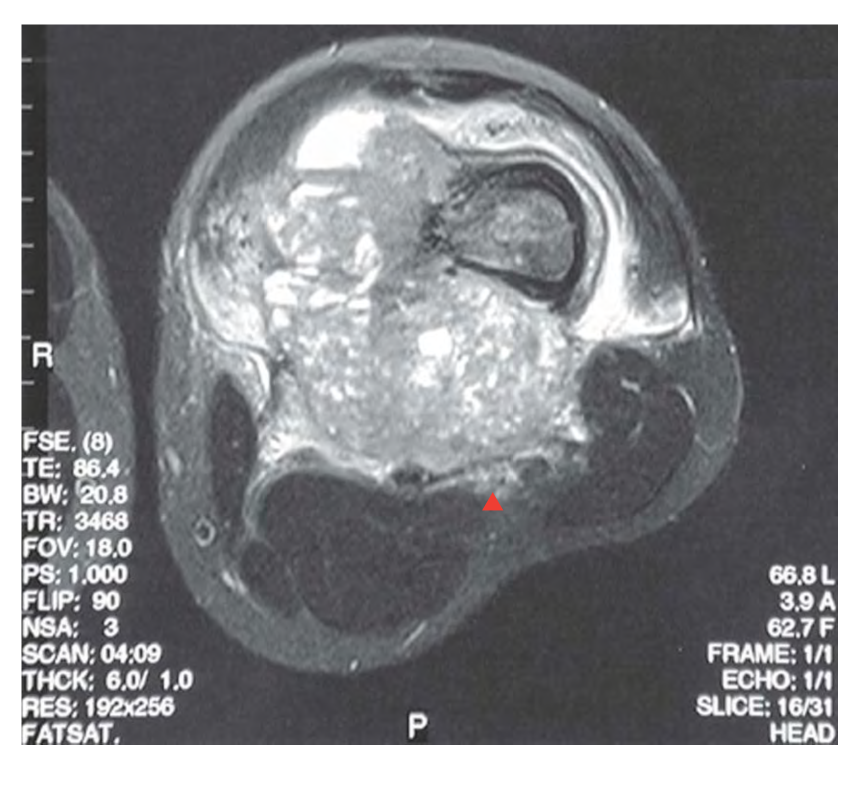


FIGURA 17-34 Osteosarcoma, resonancia magnética

En esta ecorresonancia magnética axial en T2 con saturación grasa se observa un osteosarcoma del fémur distal. Hay extensa destrucción de la cortical ósea, con extensión (▲) del tumor a las partes blandas adyacentes. Las áreas de hemorragia y degeneración quística imparten heterogeneidad, que se manifiesta aquí como áreas con diferente brillo. La primera manifestación clínica es con frecuencia el dolor, a medida que el tumor rompe la cortical ósea y levanta el periostio. Los osteosarcomas, como todos los sarcomas en general, tienden a metastatizar por vía hematógena, a menudo a los pulmones.

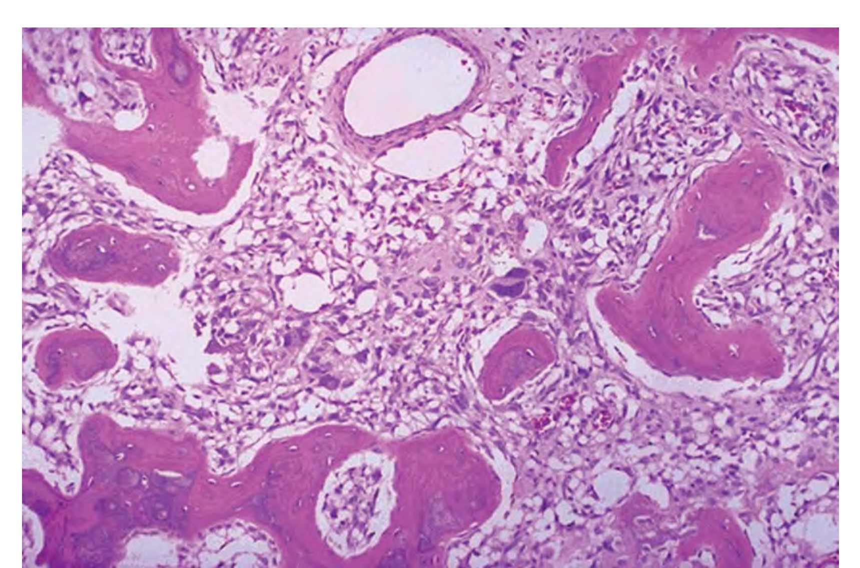


FIGURA 17-35 Osteosarcoma, vista microscópica

Este tumor se compone de células muy pleomorfas, muchas de ellas fusiformes. Hay una gran célula atípica que tiene múltiples núcleos de gran tamaño. La hipercromasia nuclear y el pleomorfismo celular son rasgos de las neoplasias malignas. Hay islas de nuevo hueso inmaduro reactivo, que se han formado en respuesta a la infiltración y destrucción del hueso normal por el tumor.

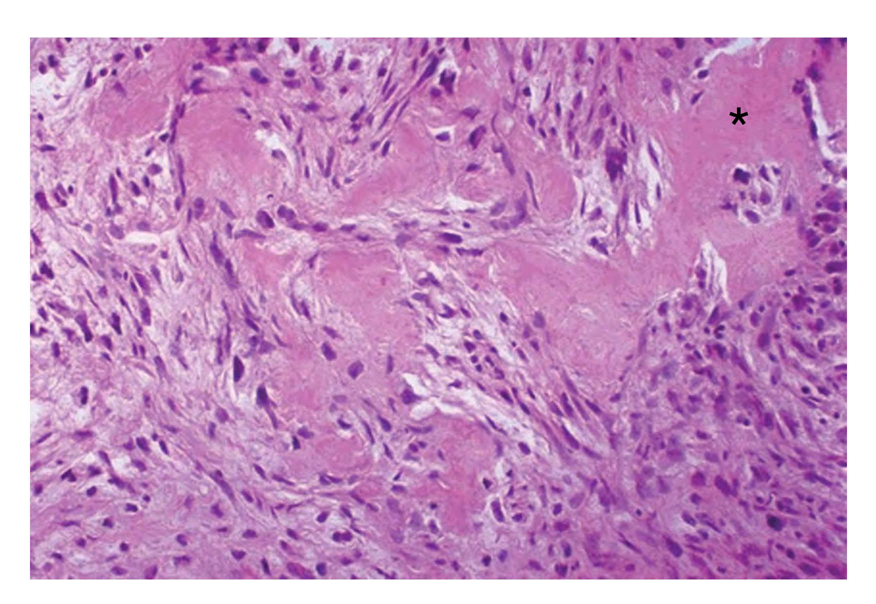


FIGURA 17-36 Osteosarcoma, vista microscópica

Aquí se muestra cómo las células neoplásicas fusiformes del osteosarcoma están produciendo osteoide de color rosado (*). La producción de osteoide por un sarcoma es diagnóstica de osteosarcoma. Esta matriz osteoide se parece vagamente al hueso primitivo inmaduro. Otros elementos microscópicos del osteosarcoma son la proliferación vascular, la matriz cartilaginosa y el tejido conectivo. Las diversas áreas de un tumor pueden presentar considerable variación histológica y el aspecto microscópico puede ser diferente en las metástasis y en el primario.

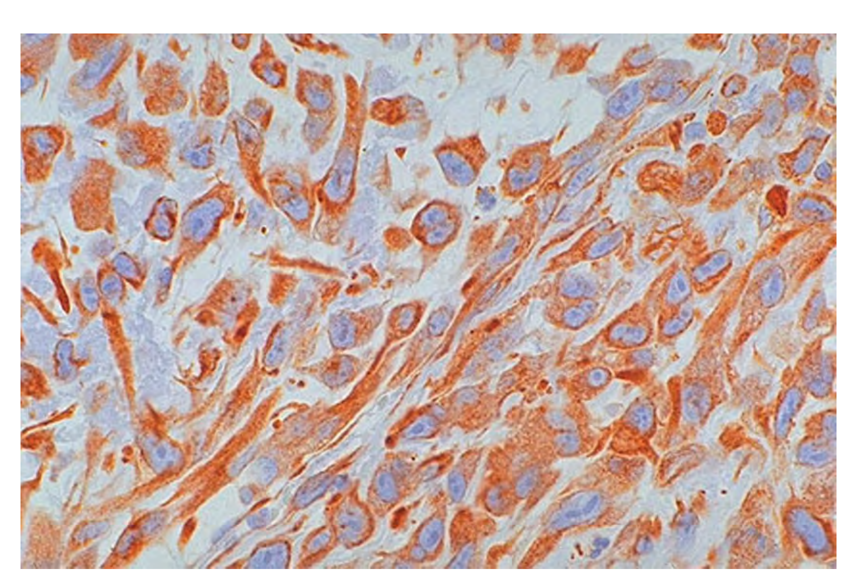


FIGURA 17-37 Osteosarcoma, vista microscópica

La tinción inmunohistoquímica con anticuerpos anti-vimentina pone de manifiesto positividad rojo-marrón en el citoplasma de las células neoplásicas. La tinción positiva para la vimentina es característica de muchos tipos de sarcoma. Obsérvese que muchas de estas células son fusiformes, lo que es otro rasgo de las neoplasias de origen mesenquimal.

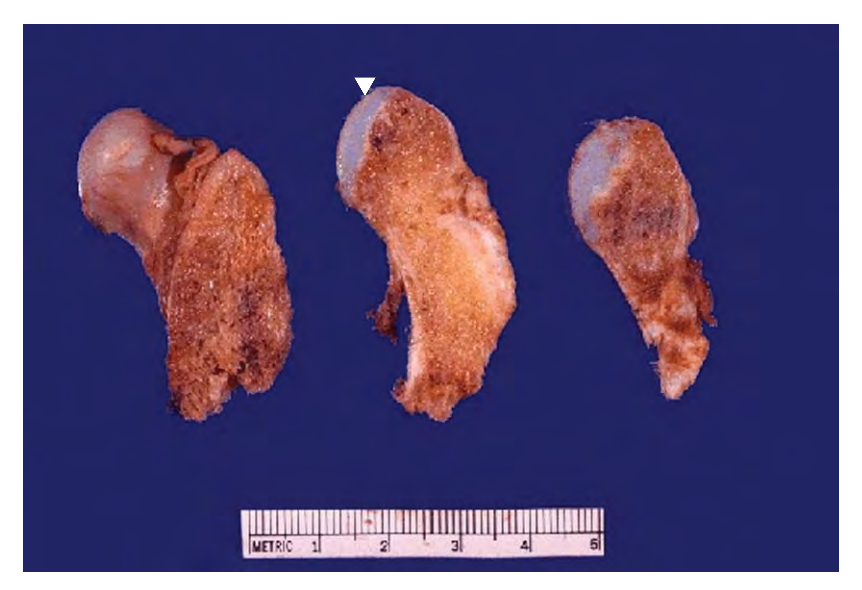
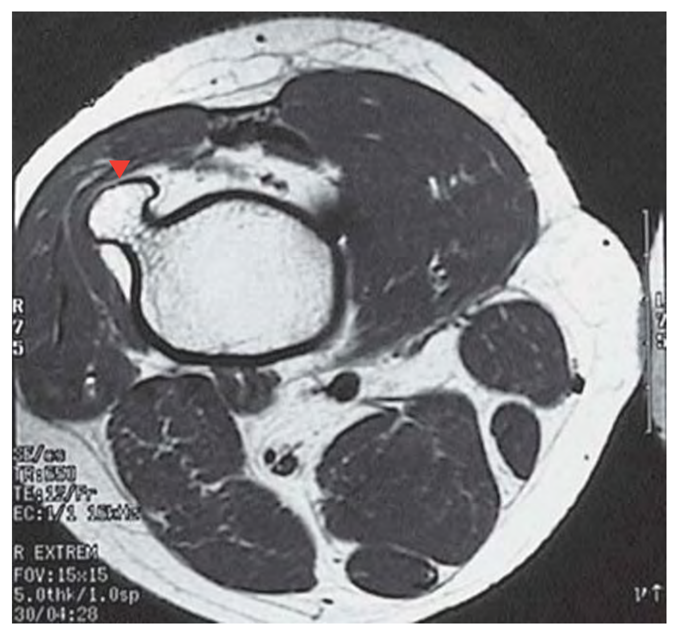


FIGURA 17-38 Osteocondroma, vista macroscópica

En los cortes longitudinales de este osteocondroma resecado se observa un casquete cartilaginoso blanco azulado (▼) que recubre la cortical ósea. Estas lesiones probablemente no son auténticas neoplasias, sino aberraciones de la formación endocondral de hueso, con desplazamiento lateral de la placa epifisaria. Forman una masa de crecimiento lento que sobresale de la metáfisis de un hueso largo (exostosis). De manera característica, son solitarias y surgen con más frecuencia en la región metafisaria de los huesos largos antes del cierre de la placa epifisaria. La rodilla es la localización más común, pero pueden afectar a la pelvis, la escápula y las costillas. Con menos frecuencia pueden aparecer varias lesiones en múltiples localizaciones, con inicio en la infancia.





FIGURAS 17-39 y 17-40 Osteocondroma, radiografía y resonancia magnética

En la radiografía coronal de la ilustración izquierda y en la RM axial en T1 de la ilustración derecha se observa un osteocondroma (▼) de la región metafisaria que se proyecta lateralmente desde el fémur distal y tiene una composición muy similar a la del hueso normal.

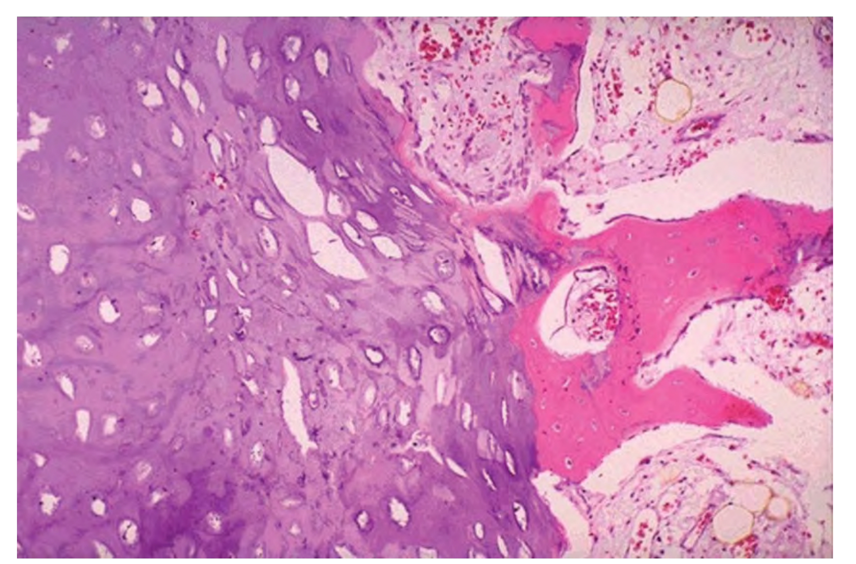


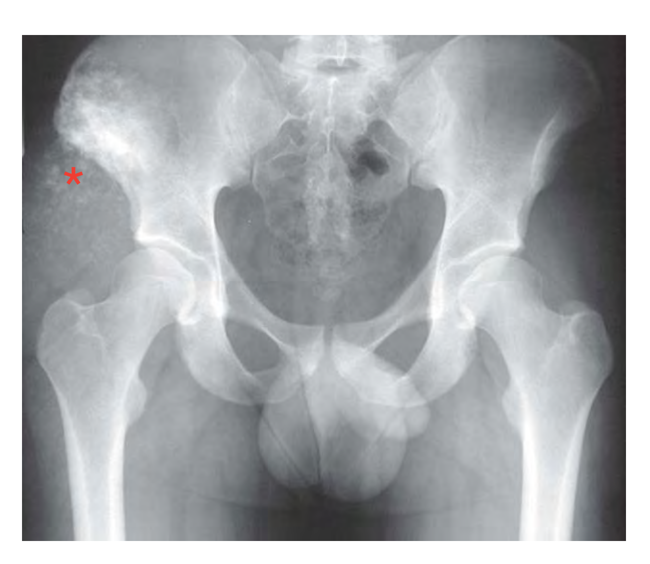
FIGURA 17-41 Osteocondroma, vista microscópica

En este osteocondroma se ven el casquete cartilaginoso benigno a la izquierda y la cortical ósea subyacente a la derecha. El osteocondroma aumenta de tamaño con gran lentitud y habitualmente detiene su crecimiento cuando se cierra la placa epifisaria. Aunque son benignos, los osteocondromas a veces causan dolor e irritación si la exostosis comprime el nervio o si sufre traumatismo o fractura. Los que son sintomáticos pueden ser objeto de extirpación quirúrgica. La transformación maligna a sarcoma (condrosarcoma) es infrecuente, aunque el riesgo es mayor cuando hay múltiples osteocondromas en el contexto de un síndrome hereditario.



FIGURA 17-42 Condrosarcoma, vista macroscópica

Esta masa grande e irregular nace en la pelvis y se extiende a las partes blandas. La mayoría de los condrosarcomas afectan al esqueleto axial. Mientras más periférico sea un tumor cartilaginoso, más probable es que sea benigno. Obsérvense estos grandes nódulos de tejido tumoral cartilaginoso, de color entre blanco y azulado, que erosiona el hueso y sobresale del mismo. Los condrosarcomas afectan a pacientes de edades muy diversas y presentan un ligero predominio en los varones. Muchos son de bajo grado y de crecimiento lento, habiendo estado presentes los síntomas durante una década o más. Los tumores de mayor tamaño son más agresivos. El condrosarcoma es el segundo tumor óseo primario más frecuente.





FIGURAS 17-43 y 17-44 Condrosarcoma, radiografía y tomografía computarizada

En la ilustración izquierda se ve el brillo irregular de un condrosarcoma (*) que nace en la cresta ilíaca izquierda y se extiende a las partes blandas. En la ilustración derecha la TC pone de manifiesto la afectación extensa de las partes blandas (*), con áreas calcificadas brillantes.

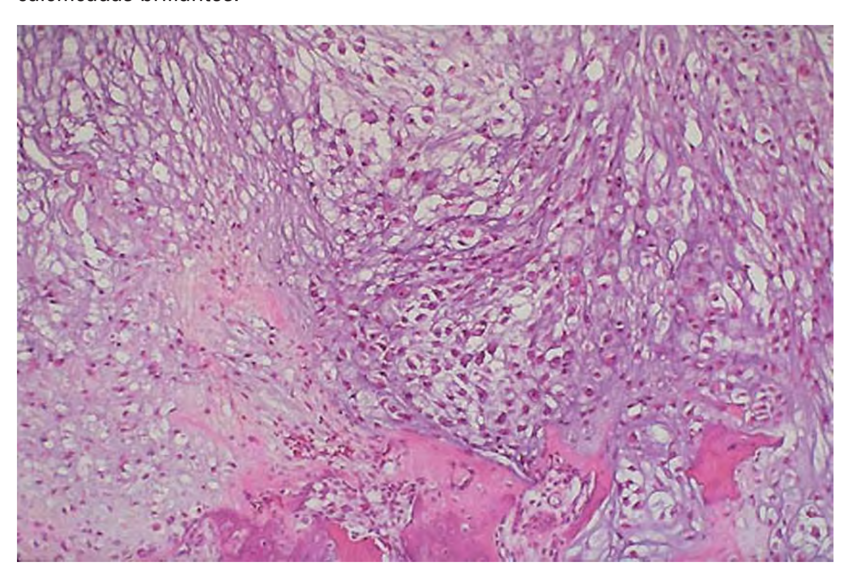
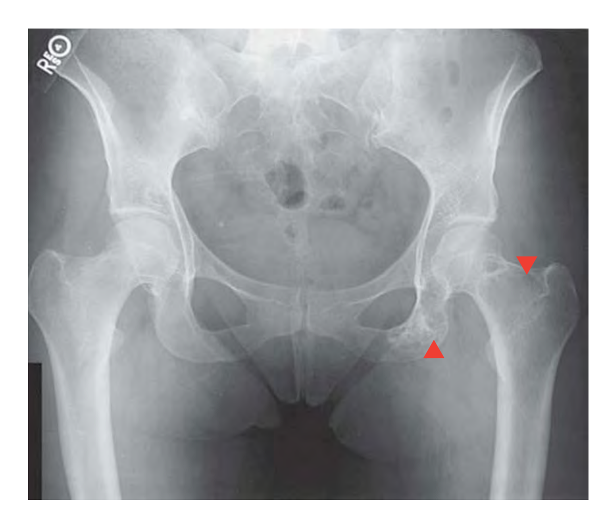
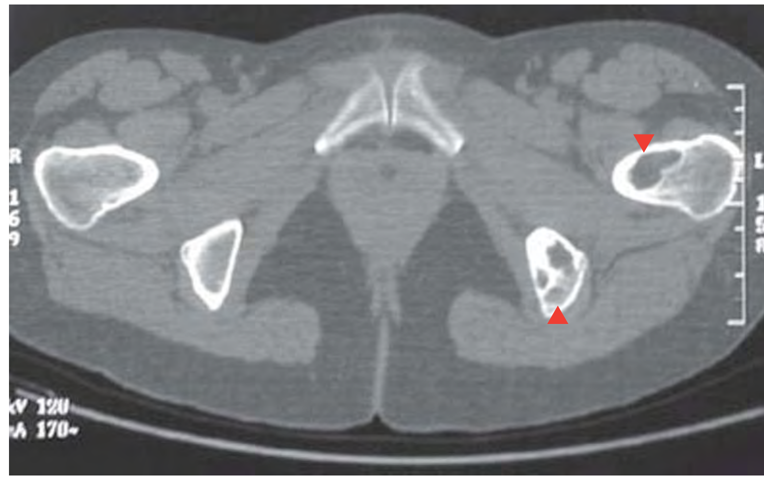


FIGURA 17-45 Condrosarcoma, vista microscópica

A bajo aumento, este condrosarcoma aún es reconocible como cartílago. Hay condrocitos en las lagunas, pero sin un patrón ordenado, y la celularidad es elevada. En la parte inferior se observa cómo esta neoplasia invade y destruye el hueso. La mayoría de los condrosarcomas son de bajo grado y poco agresivos, pero hasta el 10% pueden tener focos de sarcoma de alto grado. Algunos condrosarcomas se desarrollan a partir de un tumor cartilaginoso intraóseo conocido como *encondroma,* de forma característica cuando hay múltiples encondromas (encondromatosis).





FIGURAS 17-46 y 17-47 Displasia fibrosa, radiografía y tomografía computarizada

En este caso de displasia fibrosa del hueso hay una lesión única, irregular y radiotransparente en la región del cuello femoral izquierdo (▼), así como en el isquion izquierdo (▲). La asociación de lesiones poliostóticas (múltiples localizaciones óseas), endocrinopatías y manchas cutáneas de café con leche constituye el síndrome de McCune-Albright, que es responsable de aproximadamente el 3% de todos los casos. En la mayoría de las ocasiones la displasia fibrosa es monostótica (hay afectación de una sola localización ósea) y aparece en la adolescencia. En la TC pélvica de la derecha hay una lesión radiotransparente en el cuello femoral izquierdo y otra en el isquion izquierdo. Es un proceso por el cual el hueso es reemplazado progresivamente por una proliferación desorganizada de tejido fibroso y hueso inmaduro. Puede haber deformidades del esqueleto y fracturas.

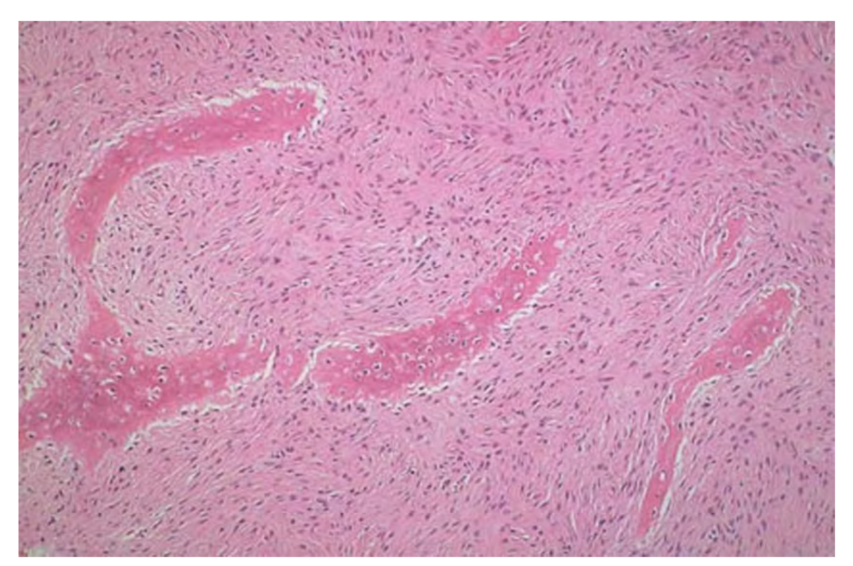


FIGURA 17-48 Displasia fibrosa, vista microscópica

Aquí se muestra un proceso proliferativo con espículas irregulares de hueso inmaduro en una estroma celular. Hay poca actividad osteoblástica. Esta área localizada de hueso inmaduro prolifera pero no genera hueso laminar sólido, dejando una zona debilitada que puede provocar deformidad o fractura. Es rara la transformación sarcomatosa de este proceso. Esta lesión se produce en la embriogénesis por una mutación somática de un receptor acoplado a la proteína G que activa a la adenilil ciclasa. De este modo se genera un exceso de monofosfato de adenosina cíclico, que estimula la proliferación celular.



FIGURA 17-49 Quiste óseo solitario con fractura patológica, radiografía

Una fractura atraviesa un área radiotransparente de la diáfisis humeral. Esta área de radiotransparencia corresponde a un quiste óseo unicameral. El quiste debilitó al hueso y, como consecuencia, se ha producido una fractura patológica. Entre las lesiones que producen hallazgos radiológicos similares se cuenta el defecto fibroso cortical, que suele ser metafisario y multicéntrico y puede progresar a fibroma no osificante cuando mide de 5 a 6 cm. Es una anomalía del desarrollo y no una neoplasia.

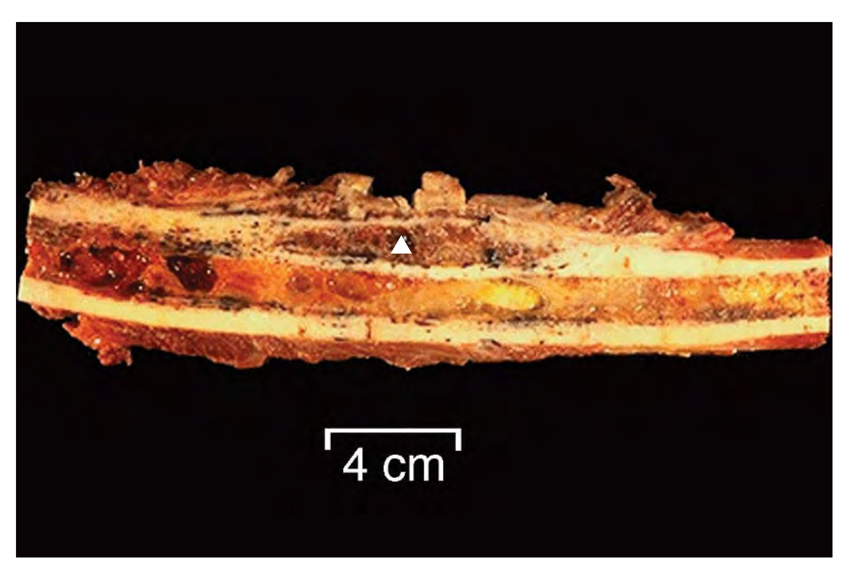


FIGURA 17-50 Sarcoma de Ewing, vista macroscópica

Este tumor óseo primario se origina principalmente en la cavidad medular en la diáfisis de los huesos largos y en la pelvis en las primeras dos décadas de la vida, y tiene una ligera predominancia en los varones. Aquí se muestra una masa del peroné que rompe la cortical (▲). El tejido tumoral, de coloración parda, tiene áreas prominentes de hemorragia rojiza y necrosis marronácea. En el extremo derecho se ve médula de aspecto graso más normal. Esta masa en crecimiento puede presentarse con dolor local a la palpación, aumento de la temperatura e hinchazón de la zona afectada. Algunos pacientes tienen fiebre y leucocitosis, lo que sugiere infección.

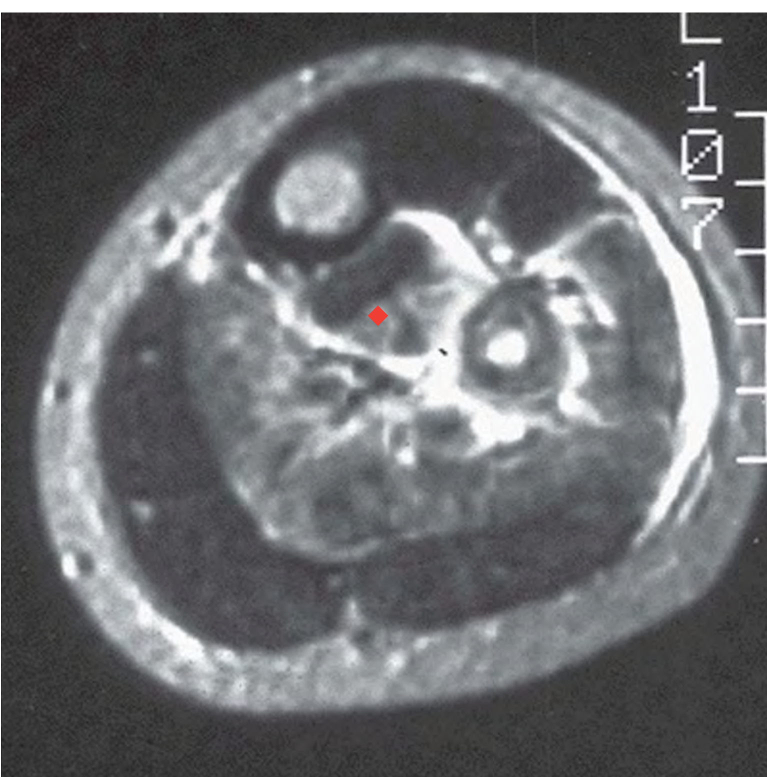


FIGURA 17-51 Sarcoma de Ewing, resonancia magnética

En esta RM en T2 se observa un tumor irregular brillante (◆) que se extiende desde el peroné hasta las partes blandas circundantes. Obsérvese que la cortical normal de la tibia es oscura, mientras que la cavidad medular, con contenidos grasos, es brillante. En una radiografía convencional esta lesión puede tener un aspecto lítico, con destrucción de la cortical.

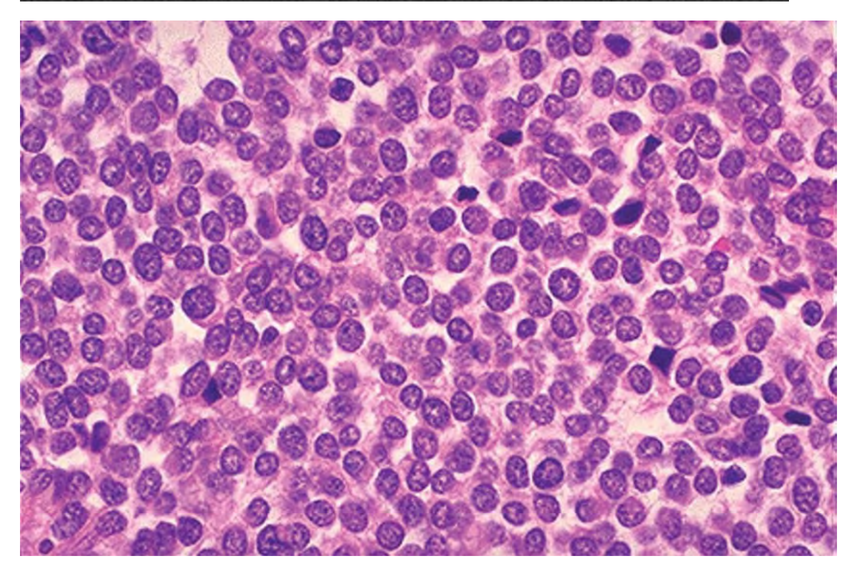


FIGURA 17-52 Sarcoma de Ewing, vista microscópica

Éste es uno de los tumores de «células redondas pequeñas azules» de la infancia. Obsérvese la elevada celularidad y la alta proporción núcleo-citoplasma de estas células tumorales, que son un poco más grandes que los linfocitos. Hay poca estroma interpuesta. Se identifican mitosis. La tinción de PAS puede poner de manifiesto abundante glucógeno en el citoplasma de las células tumorales. Estos tumores malignos a menudo se asocian a la translocación cromosómica t(11;22), que produce el gen de fusión *EWS-FLI1*. Este gen codifica un factor de transcripción que estimula la proliferación celular. El sarcoma de Ewing y el tumor primitivo neuroectodérmico (PNET) tienen una base molecular semejante, pero el PNET tiene más diferenciación neural.

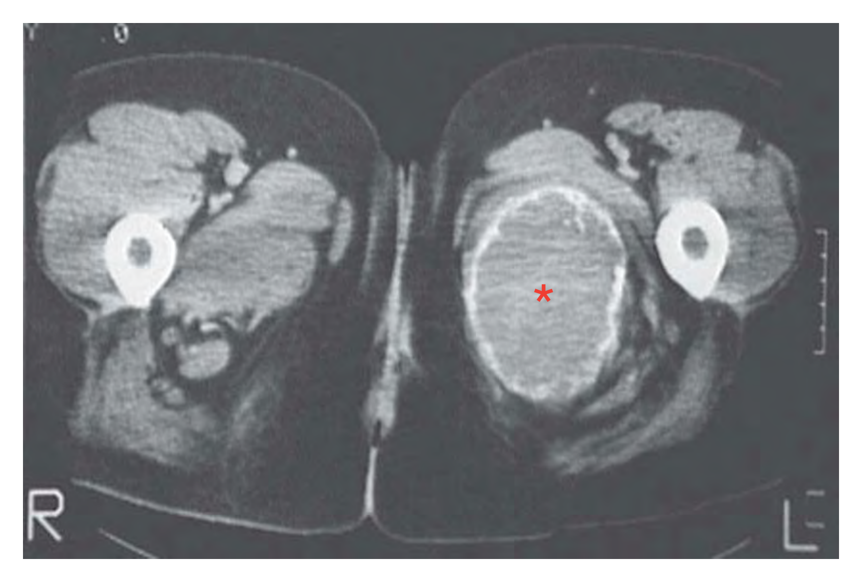


FIGURA 17-53 Tumor de células gigantes, tomografía computarizada

Este tumor de células gigantes afecta al isquion de la pelvis y da lugar a una masa excéntrica, expansiva y lítica (*) que se extiende a las partes blandas adyacentes. A medida que se expande el tumor, produce un ribete brillante de nuevo hueso reactivo. Esta lesión suele originarse en las regiones epifisaria y metafisaria, a menudo en la zona de la rodilla, entre la tercera y la quinta décadas. Estos tumores son localmente agresivos y pueden recidivar tras la resección local. Algunos tienen un comportamiento maligno, con transformación sarcomatosa, y pueden tener metástasis a distancia.

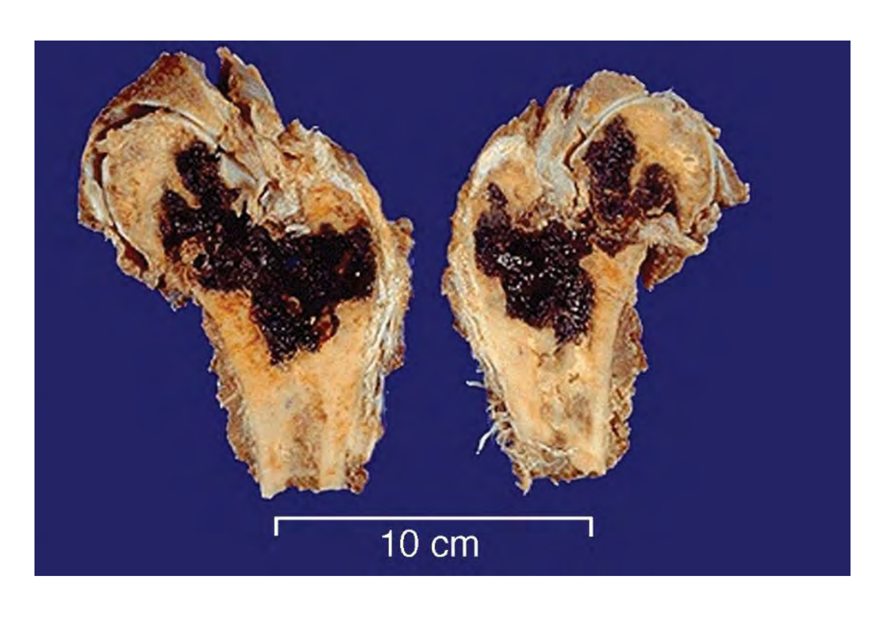


FIGURA 17-54 Tumor de células gigantes, vista macroscópica

Este fémur proximal ha sido amputado y cortado longitudinalmente para exponer una masa irregular, hemorrágica y de coloración entre negra y roja oscura, que nace en la región epifisaria y se extiende a la metáfisis. La expansión de este tumor en la vecindad de la articulación produce dolor artrítico. El hueso debilitado puede fracturarse (fractura patológica) o deformarse.

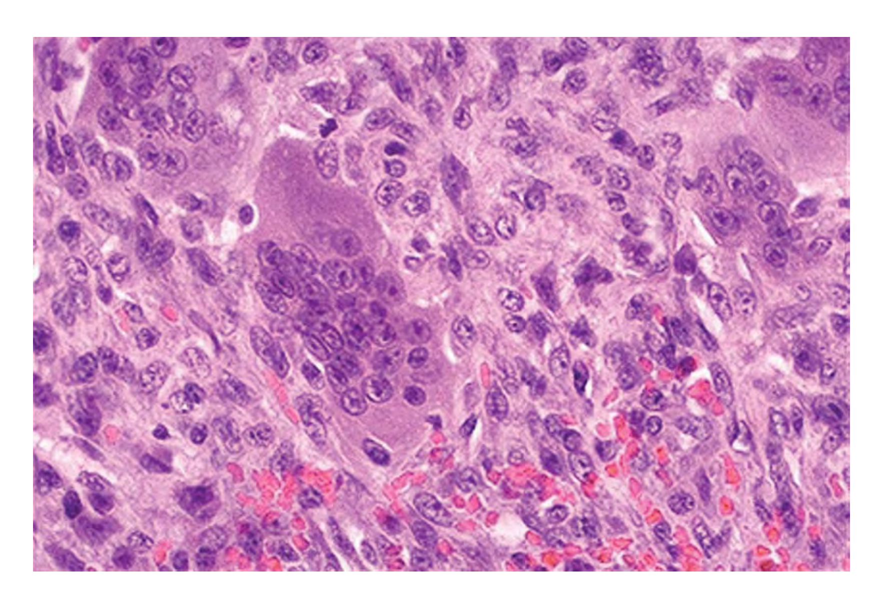


FIGURA 17-55 Tumor de células gigantes, vista microscópica

Los tumores de células gigantes del hueso se componen de células multinucleadas gigantes que recuerdan a los osteoclastos y que se hallan dispersas en un mar de células estromales redondeadas u ovoideas. También puede haber macrófagos cargados de lípidos, junto con hemorragia y depósitos de hemosiderina en la estroma. Estas células pueden tener un origen monocítico-macrofágico.



FIGURA 17-56 Metástasis, vista macroscópica

Este corte sagital de una columna vertebral obtenida en la autopsia pone de manifiesto múltiples focos de tumor metastásico pálido e irregular. En conjunto, las neoplasias que con más frecuencia afectan al hueso son las metástasis. Prácticamente todas las metástasis óseas proceden de los carcinomas, siendo las localizaciones más frecuentes del primario la próstata, la mama, el riñón, el tiroides y el pulmón. Las metástasis de los carcinomas de células renales, y la mayoría de los otros carcinomas, tienden a ser osteolíticas (destruyen el hueso) y radiotransparentes, mientras que las metástasis de los carcinomas de próstata tienden a ser osteoblásticas (con neoformación ósea prominente) y radiodensas.

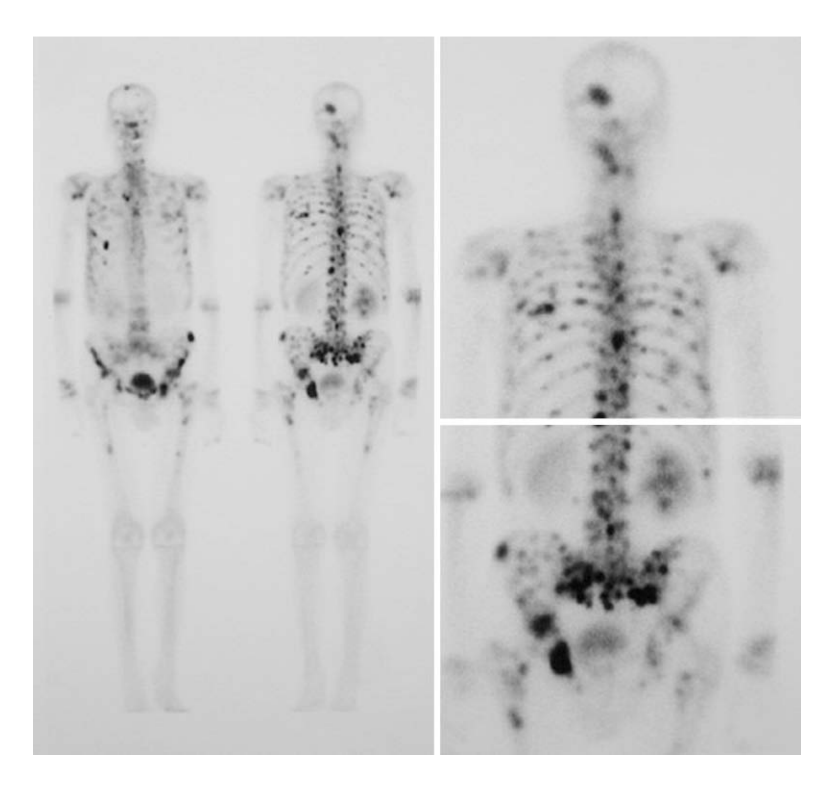


FIGURA 17-57 Metástasis, gammagrafía ósea

En esta gammagrafía ósea se aprecian numerosas áreas con aumento de captación —los focos oscuros, o «puntos calientes»— correspondientes a las metástasis, que suelen ser multifocales. Obsérvese que el riñón derecho es más oscuro, lo que se debe a hidronefrosis por obstrucción causada por el tumor primario, que era un carcinoma urotelial de vejiga urinaria que afectaba al orificio ureteral derecho. El aumento de la celularidad y de la vascularización de los focos metastásicos en relación con el hueso normal produce estas diferencias en la captación del contraste radiactivo. Cuando las metástasis elaboran péptido relacionado con la PTH (PTHrP), estimulador de los osteoclastos, se producen lesiones osteolíticas. La mayoría de las metástasis tienen una mezcla de actividad osteoclástica y osteoblástica, ya que la lisis ósea desencadena neoformación de hueso, pero predomina la osteólisis.

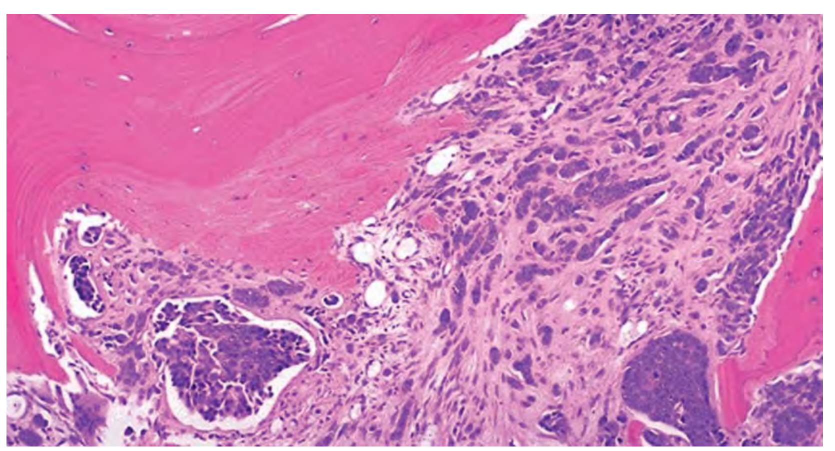
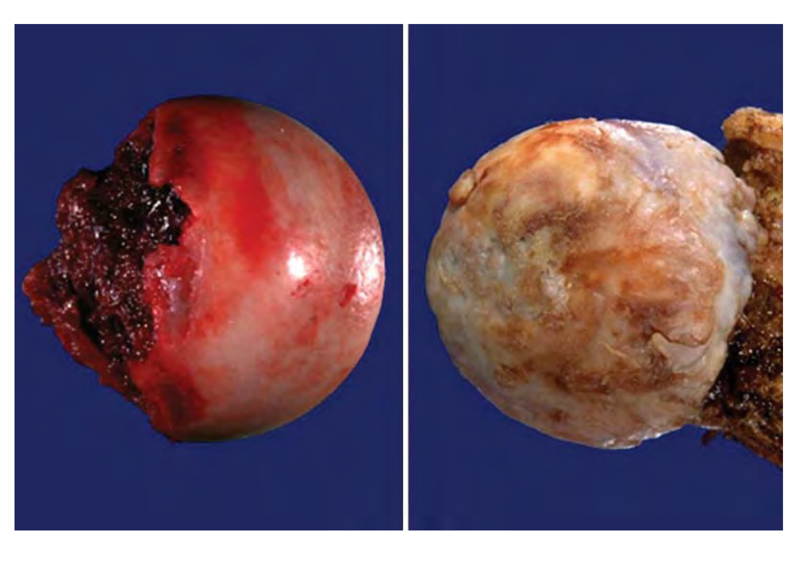
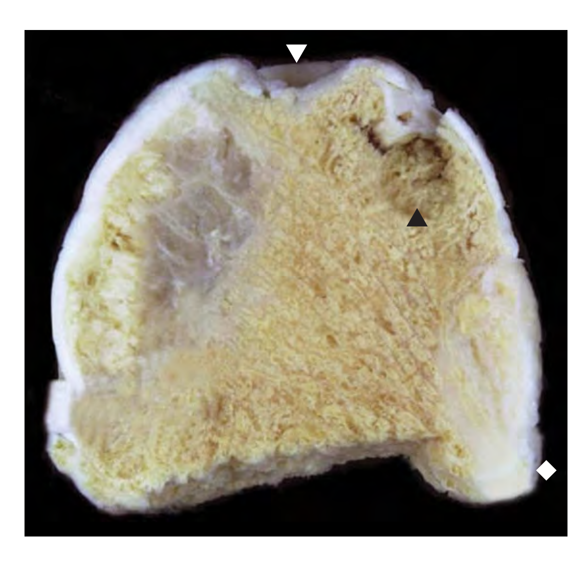


FIGURA 17-58 Metástasis, vista microscópica

Aquí se ve un carcinoma ductal infiltrante de la mama en la cavidad medular de una vértebra. Hay neoformación de hueso reactivo en los márgenes del carcinoma, con deposición de osteoide de color rosado pálido en posición adyacente a una espícula ósea en la zona superior izquierda. Las metástasis pueden provocar dolor y debilitar el hueso hasta ocasionar una fractura patológica. La fosfatasa alcalina sérica se halla a menudo elevada en las metástasis óseas.





FIGURAS 17-59 y 17-60 Artrosis, vista macroscópica

Los cambios de la artrosis se manifiestan más a menudo en forma de dolor o dificultad para los movimientos. Con frecuencia la deformidad externa es mínima. En la artrosis hay poca inflamación. En las dos ilustraciones de la izquierda, la cabeza femoral de la izquierda (resecada por fractura) tiene un cartílago articular liso y reluciente, mientras que la cabeza femoral de la derecha tiene un cartílago articular erosionado, rugoso y osificado, típico de la artrosis. En en la ilustración derecha se observan un foco de erosión de la superficie (▼), un quiste subcondral (▲) y un osteofito (◆).





FIGURAS 17-61 y 17-62 Artrosis, radiografías

En la mano de la ilustración izquierda se aprecia artrosis con estrechamiento del espacio articular (▼) y mayor ensanchamiento lateral (◀) de las articulaciones interfalángicas distales que de las proximales. También hay subluxación (▶) de las articulaciones interfalángicas distales, que es más pronunciada en el segundo dedo. La base del pulgar (▲) tiene artrosis pronunciada. En la ilustración derecha se observa estrechamiento del espacio articular (▼) de la cadera izquierda por artrosis. Las caderas se afectan a menudo porque son articulaciones que soportan mucho peso. Los cambios degenerativos progresan con la edad.



FIGURA 17-63 Artritis reumatoide, vista macroscópica

Hay desviación cubital prominente (◀) de las manos y deformidades en flexión-hiperextensión («cuello de cisne») (▲) de los dedos. En esta enfermedad autoinmunitaria hay inflamación y proliferación sinovial (*paño* sinovial), con destrucción articular. De forma característica, el patrón es simétrico, con afectación inicial de las pequeñas articulaciones de las manos y los pies, seguidas de las muñecas, tobillos, codos y rodillas. Muchos pacientes son positivos para HLA-DR4 o -DR1, lo que sugiere una susceptibilidad genética. La exposición a un agente infeccioso puede iniciar una respuesta inflamatoria que se prolonga como una reacción autoinmunitaria contra diversos tejidos, principalmente la sinovial, pero también contra los vasos y las partes blandas. La activación de los linfocitos CD4 estimula la producción de citocinas, principalmente factor de necrosis tumoral e interleucina-1.



FIGURA 17-64 Artritis reumatoide, radiografía

En esta mano se aprecia estrechamiento de los espacios articulares (▶), con erosiones marginales (▲) y osteoporosis, que afectan principalmente a las articulaciones interfalángicas proximales y las articulaciones metacarpofalángicas. La pérdida ósea es sobre todo yuxtaarticular. Los linfocitos CD4 activados ayudan a las células B a producir anticuerpos, principalmente inmunoglobulina M (IgM) dirigida contra la porción Fc de la IgG, conocida como *factor reumatoideo*. La enfermedad puede comenzar de forma insidiosa, con malestar general, fiebre y dolores generalizados, que preceden la aparición de hinchazón, calor y dolor a la palpación de las articulaciones. La artritis reumatoide tiende a seguir un curso con remisiones y exacerbaciones. A menudo hay rigidez matutina significativa.

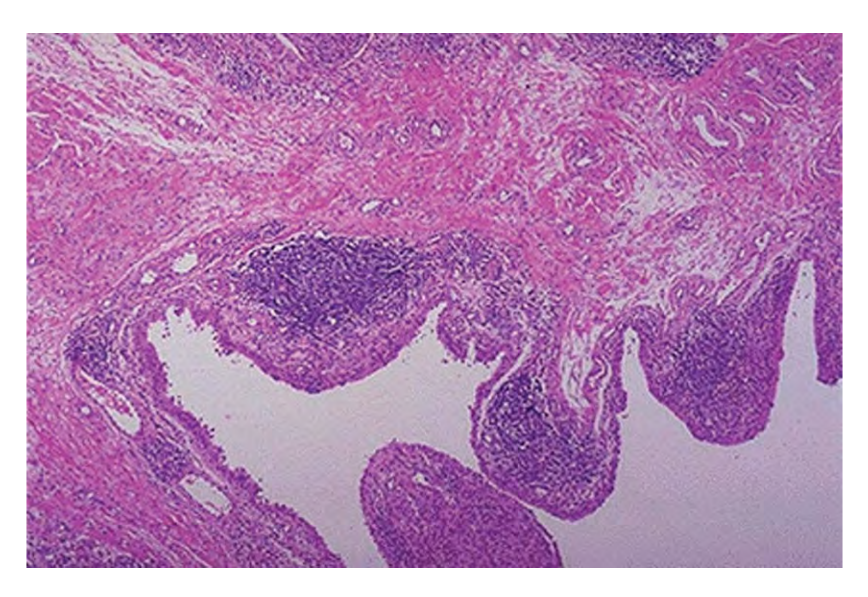


FIGURA 17-65 Artritis reumatoide, vista microscópica

En esta sinovial se aprecia inflamación crónica grave, con agregados de linfocitos y células plasmáticas correspondientes a las áreas azules visibles en las proliferaciones nodulares de la sinovial. Este proceso forma un *paño (pannus)* proliferativo que tiene capacidad destructiva por la liberación de colagenasas y erosiona el cartílago articular adyacente. A la larga se produce la destrucción de la articulación, con deformidad y anquilosis. Los linfocitos y los fibroblastos producen RANKL, que activa a los osteoclastos y promueve la destrucción del hueso. El aspirado del líquido articular pone de manifiesto turbidez aumentada, viscosidad disminuida, proteínas elevadas y leucocitosis con predominio de neutrófilos.

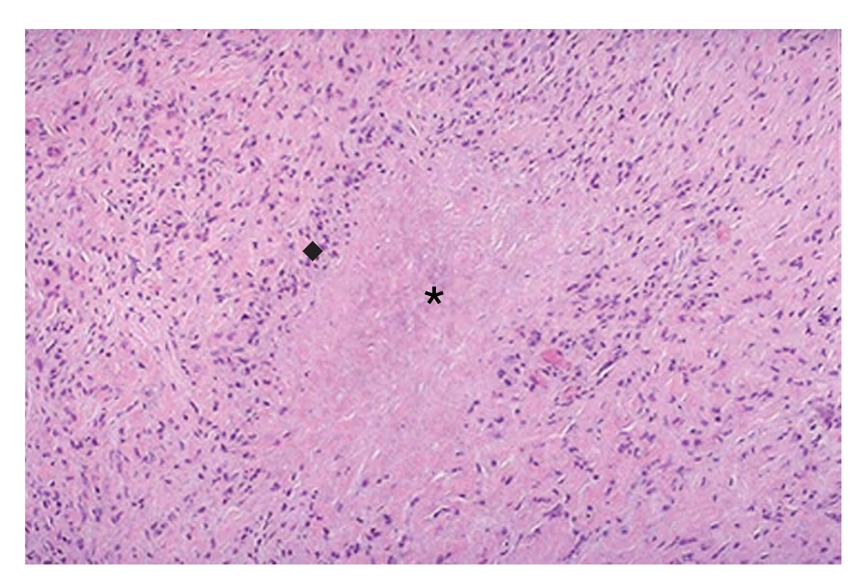


FIGURA 17-66 Nódulo reumatoideo, vista microscópica

Estos nódulos, que son firmes y no dolorosos, están presentes en aproximadamente un cuarto de los pacientes con artritis reumatoide, de forma característica en aquellos que tienen una afectación más grave. Pueden aparecer en las partes blandas bajo la piel que recubre las prominencias óseas como el codo. A veces aparecen en las vísceras como el pulmón y el corazón. El nódulo tiene un área central de necrosis fibrinoide (*) que se halla rodeada por macrófagos epitelioides en «empalizada» (◆) y otras células mononucleares. La artritis reumatoide afecta aproximadamente al 1% de la población. Las mujeres se afectan más a menudo que los hombres. La incidencia pico se sitúa entre la quinta y la octava décadas, pero la artritis reumatoide puede afectar a cualquier grupo de edad.

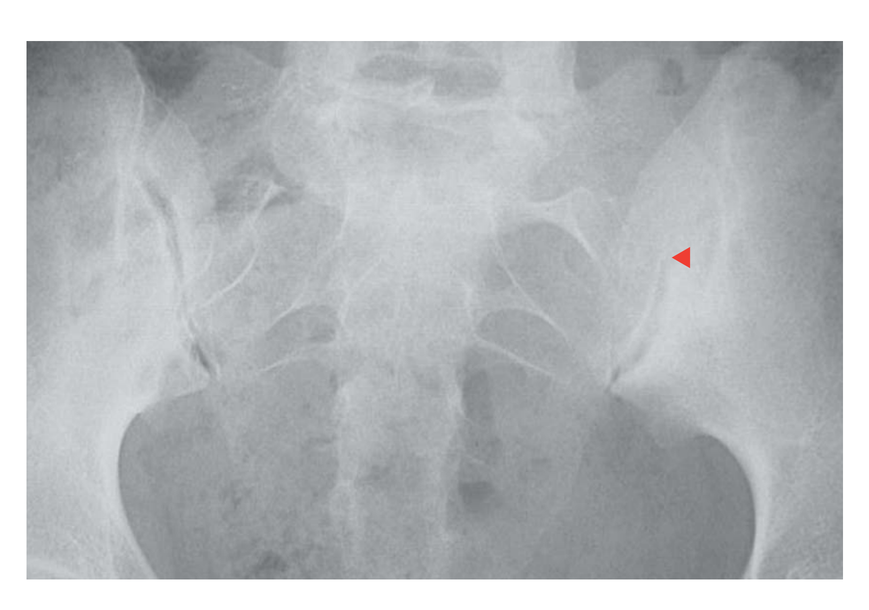


FIGURA 17-67 Espondiloartritis anquilopoyética, radiografía

En la pelvis izquierda se aprecia sacroilitis, con estrechamiento y esclerosis (◀) de la articulación sacroilíaca. En comparación, la articulación sacroilíaca derecha parece relativamente normal. Un tercio de los pacientes presentan afectación de otras articulaciones, como las caderas, las rodillas y los hombros. Se trata de una artritis crónica progresiva que provoca la inmovilidad de la columna y dolor lumbar. La sinovitis crónica produce la pérdida del cartílago articular, con anquilosis ósea progresiva que limita la amplitud de movimientos. El dolor lumbar es un rasgo frecuente. Aproximadamente el 90% de los pacientes afectados tienen el alelo HLA-B27.

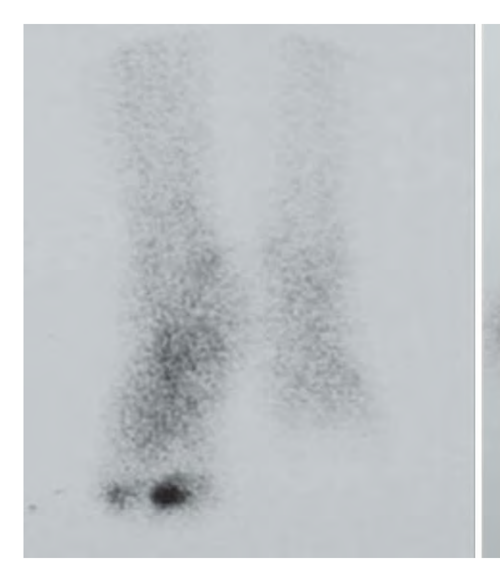



FIGURA 17-68 Artritis supurativa, gammagrafía ósea

Obsérvese el aumento de captación (◀) en la zona del dedo gordo del pie. La artritis supurativa se caracteriza por dolor intenso con hinchazón y disminución de la movilidad articular. A menudo hay fiebre y leucocitosis. De forma característica, la causa es una infección bacteriana. *Staphylococcus aureus* es el agente más común una vez pasada la infancia, mientras que *Haemophilus influenzae* es muy frecuente en los niños menores de 2 años. Los individuos sexualmente activos tienen riesgo de infección por *Neisseria gonorrhoeae*. Los pacientes con la enfermedad de células falciformes tienen tendencia a desarrollar infecciones por *Salmonella*.



FIGURA 17-69 Artritis gotosa, vista macroscópica

La gota se produce por depósito de cristales de urato sódico en las articulaciones y a veces en otras partes blandas. En la mayoría de los casos hay hiperuricemia. El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas, y la disminución de la hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) en la vía de rescate de las purinas aumenta la producción *de novo* de los uratos. El aumento del recambio celular y y la disminución de la excreción renal de ácido úrico pueden producir una elevación del ácido úrico en el suero. Como se muestra aquí, la primera articulación metatarsofalángica (dedo gordo) es la localización más frecuente, pero pueden afectarse múltiples articulaciones. Los ataques agudos de artritis gotosa se caracterizan por dolor grave, hinchazón y eritema de la articulación afectada.



FIGURA 17-70 Artritis gotosa, radiografía

La gota crónica se desarrolla aproximadamente a los 12 años del ataque agudo inicial. Se caracteriza por el depósito de uratos en una masa que se conoce como *tofo*. Estos tofos pueden aparecer alrededor de una articulación y el hueso adyacente, como se ve en esta radiografía (▲). El tofo puede erosionar y destruir el hueso adyacente. En el aspirado articular durante un ataque agudo de gota se observa turbidez aumentada, viscosidad disminuida y leucocitosis con numerosos neutrófilos. El hallazgo microscópico característico es la presencia en el líquido de cristales de urato sódico que son birrefringentes y tienen forma de aguja. Los cristales activan al complemento y atraen a los neutrófilos, que fagocitan los cristales y liberan leucotrienos, prostaglandinas, radicales libres y enzimas lisosómicas que producen inflamación.

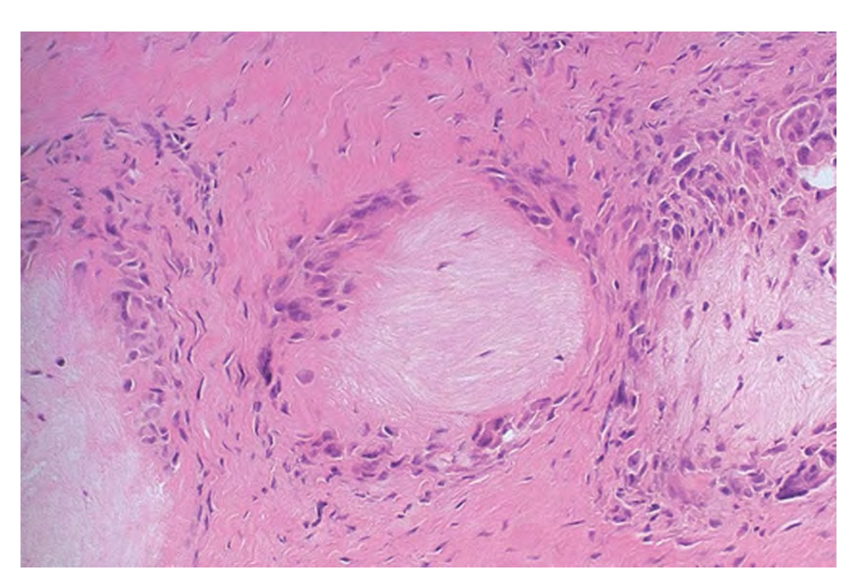


FIGURA 17-71 Artritis gotosa, vista microscópica

La gota tofosa se produce por la precipitación mantenida de cristales de urato sódico durante los ataques agudos de gota. Los cristales de urato sódico desencadenan una respuesta inflamatoria destructiva en la vecindad. Las áreas pálidas que se ven aquí son agregados de cristales de urato rodeados de infiltrados inflamatorios crónicos de linfocitos, macrófagos y células gigantes de cuerpo extraño. Los tofos suelen encontrarse en las partes blandas periarticulares, como los tendones y ligamentos, y con menos frecuencia en las vísceras. El depósito de uratos también puede darse en los riñones, y aproximadamente el 20% de los pacientes con gota desarrollan insuficiencia renal.

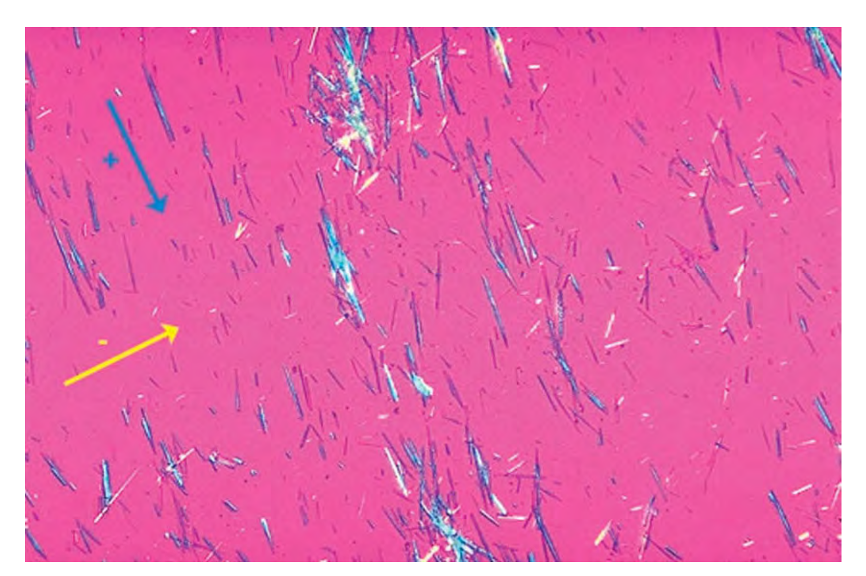


FIGURA 17-72 Artritis gotosa, vista microscópica

El aspirado del líquido sinovial de una articulación de un paciente gotoso puede examinarse a la búsqueda de cristales de urato sódico con forma de aguja. Si estos cristales se estudian con luz polarizada con un compensador rojo, ponen de manifiesto birrefringencia negativa (amarilla) como la flecha del eje principal («lento») del compensador y azul en la dirección perpendicular opuesta. Son factores de riesgo de la gota el consumo elevado de alcohol, la obesidad, los fármacos como las tiacidas y la intoxicación por plomo.



FIGURA 17-73 Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico (seudogota), radiografía

La enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico, también llamada «seudogota», es más frecuente en los individuos de más de 50 años y puede producir artritis aguda, subaguda o crónica de rodillas, muñecas, codos, hombros y tobillos. El daño articular es progresivo, aunque en la mayoría de los casos no es grave. En esta rodilla se aprecia condrocalcinosis extensa que afecta a los meniscos (▼) y al cartílago articular. La relación con la artrosis no está clara, pero la seudogota puede contribuir a los cambios de la artrosis y ambas enfermedades pueden presentarse simultáneamente. En el aspirado articular se pueden identificar cristales romboidales débilmente birrefringentes, así como neutrófilos.

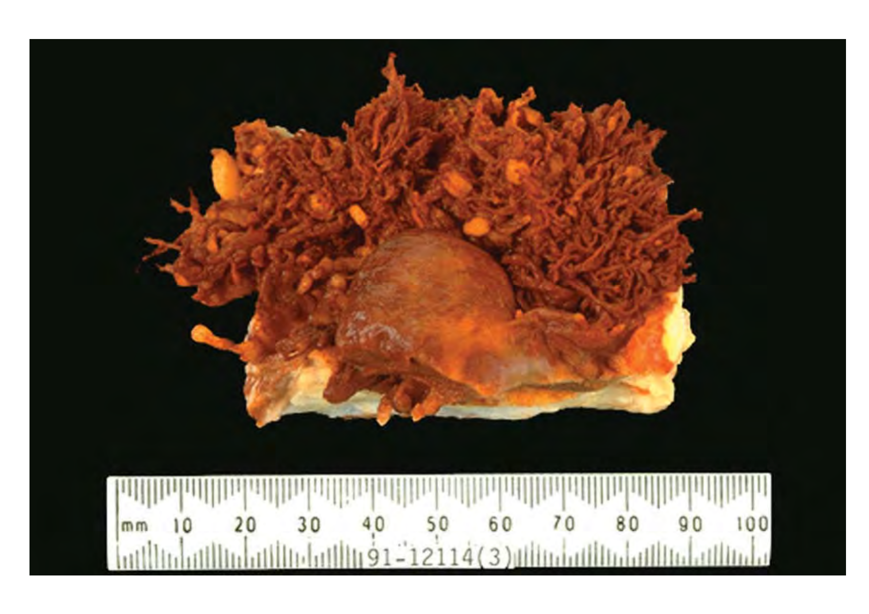


FIGURA 17-74 Sinovitis vellonodular pigmentada, vista macroscópica

Este proceso neoplásico puede desarrollarse en la sinovial de las articulaciones (habitualmente la rodilla), las vainas tendinosas y las bolsas. Obsérvese la maraña de pliegues y proyecciones papilares de color rojo-marrón. Un tumor parecido, llamado tumor de células gigantes de la vaina tendinosa, presenta una histología similar (células multinucleadas gigantes, macrófagos, hemosiderina), pero es una masa localizada. La mayoría de estas lesiones se presentan entre la tercera y la quinta décadas, y suelen afectar a una sola articulación. Hay dolor, hinchazón y limitación de la movilidad articular. Algunos casos son más agresivos y pueden erosionar el hueso adyacente y recidivar tras la resección.

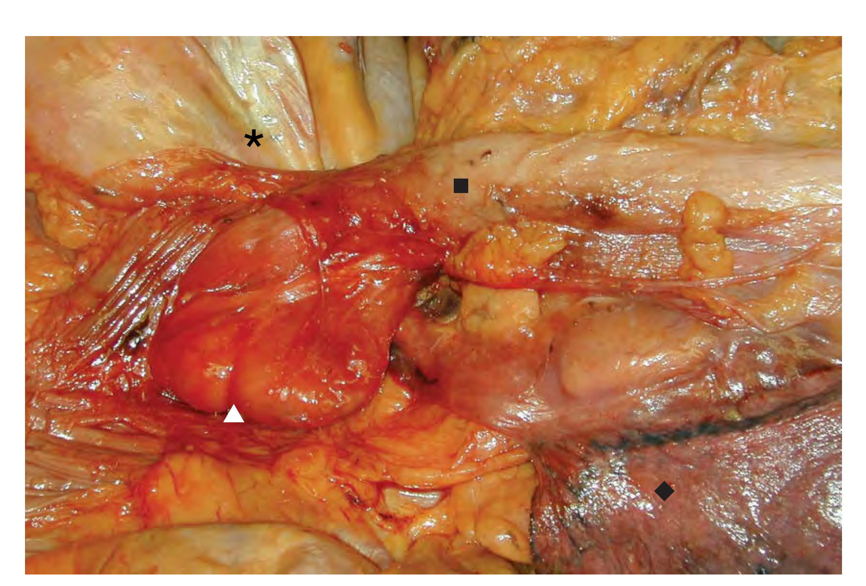


FIGURA 17-75 Lipoma, vista macroscópica

En esta imagen de autopsia se ve una masa amarilla (▲) en la superficie externa del esófago (■) por encima del diafragma (*) cerca del pulmón derecho (◆). Tiene las características de una neoplasia benigna: está bien circunscrita, es de crecimiento lento y se parece al tejido de origen (la grasa). Los lipomas consisten en adipocitos maduros que forman una masa de crecimiento lento, blanda, desplazable y localizada, que con frecuencia constituye un hallazgo incidental. Los síntomas están relacionados con el efecto de masa ejercido sobre las estructuras adyacentes. La mayoría de los lipomas son pequeñas masas subcutáneas. Pueden surgir en cualquier localización en la que haya tejido adiposo. Se pueden resecar con facilidad.

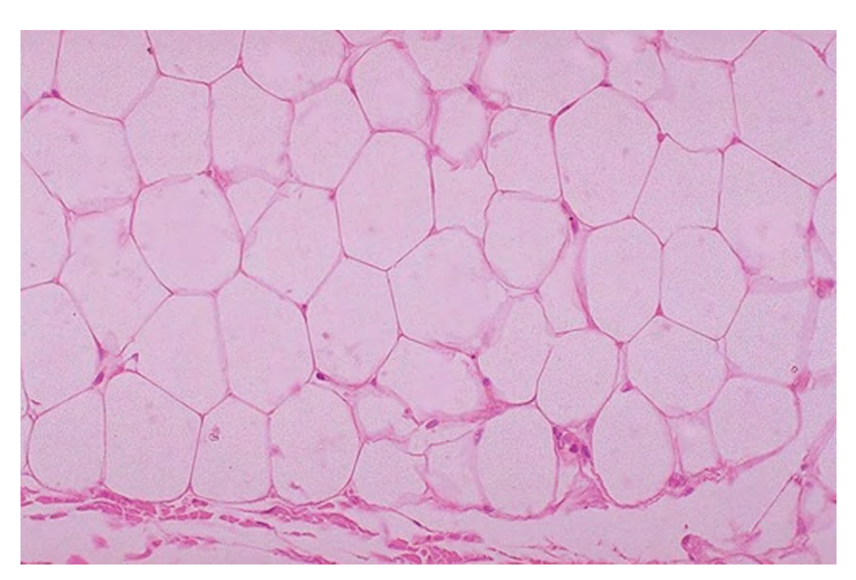


FIGURA 17-76 Lipoma, vista microscópica

Este lipoma se compone de células tan bien diferenciadas que son indistinguibles de los adipocitos normales. Los lipomas pueden encontrarse en muchas localizaciones y raramente miden más de unos centímetros. Son los tumores más frecuentes de las partes blandas.

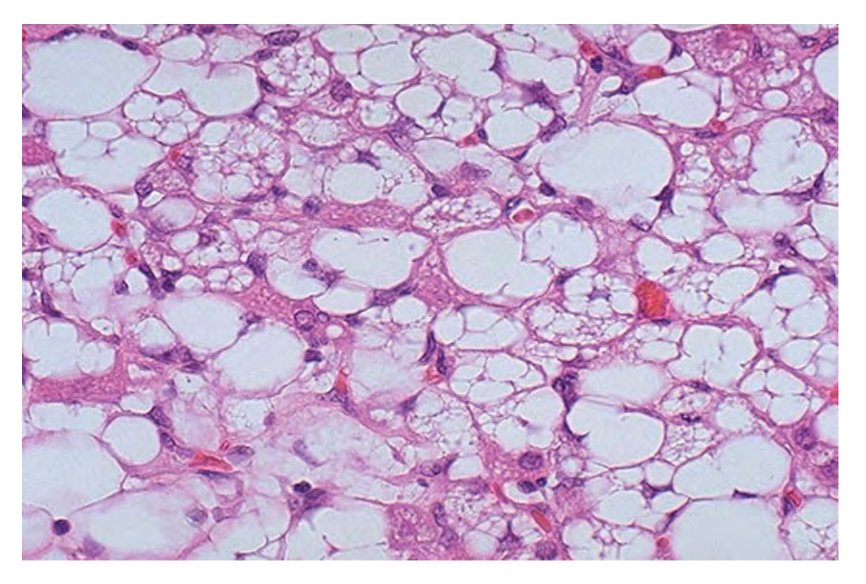
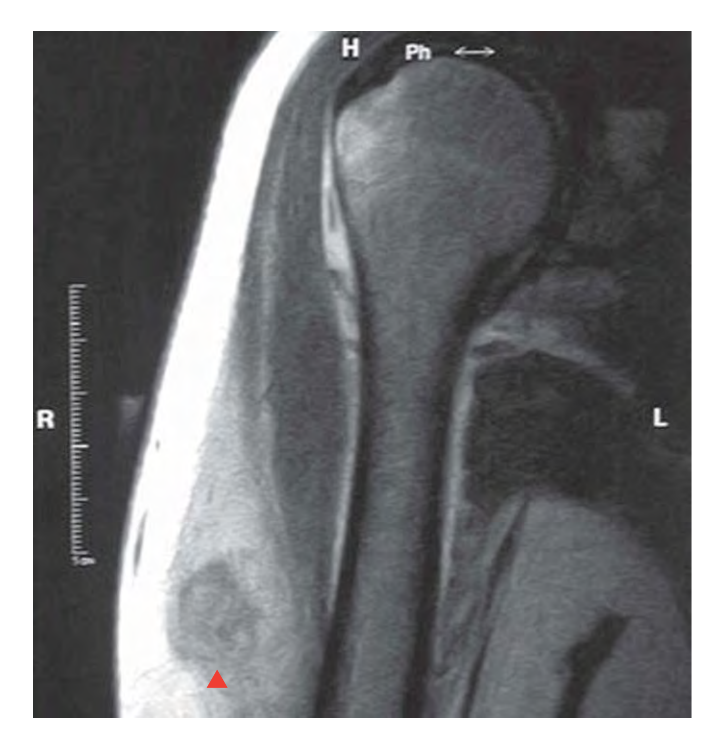
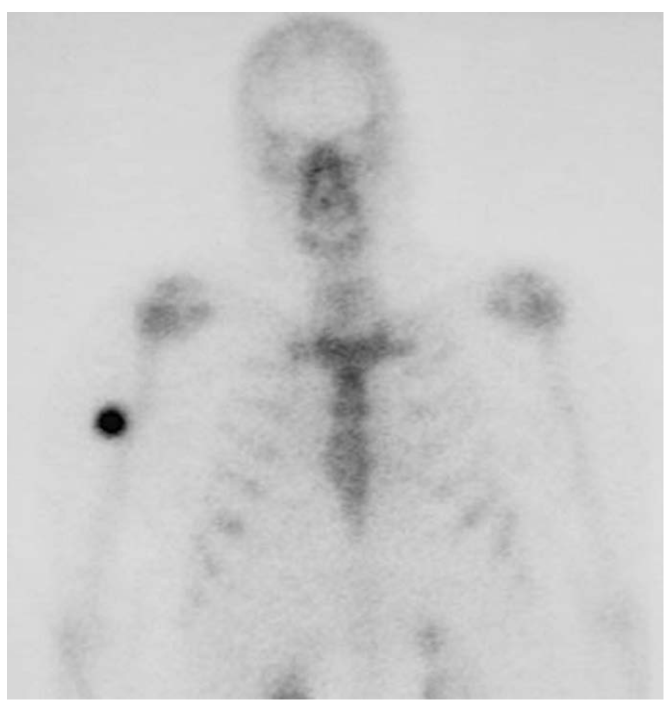


FIGURA 17-77 Liposarcoma, vista microscópica

Los sarcomas de partes blandas no son frecuentes. En general se ven en los ancianos en localizaciones como el retroperitoneo y las extremidades inferiores. Este liposarcoma tiene bastante diferenciación como para que pueda determinarse la célula de origen (grandes lipoblastos atípicos), pero aún hay pleomorfismo significativo. Los sarcomas se suelen tratar mediante cirugía, ya que la mayoría responden mal a la quimioterapia o la radiación. Los sarcomas tienden a ser masas mucho mayores que sus contrapartidas benignas. A menudo invaden localmente y pueden metastatizar por vía hematógena.





FIGURAS 17-78 y 17-79 Miositis osificante, resonancia magnética y gammagrafía ósea

En la RM en T1 de la izquierda se ve una masa redondeada (▲) en la parte superior del brazo, adyacente al húmero, que corresponde a una *miositis osificante*. Se trata de un proceso benigno de tipo metaplásico consistente en una respuesta reparativa exuberante a un insulto. En la gammagrafía ósea de la derecha, la lesión de miositis osificante corresponde a la «zona caliente» visible en las partes blandas.

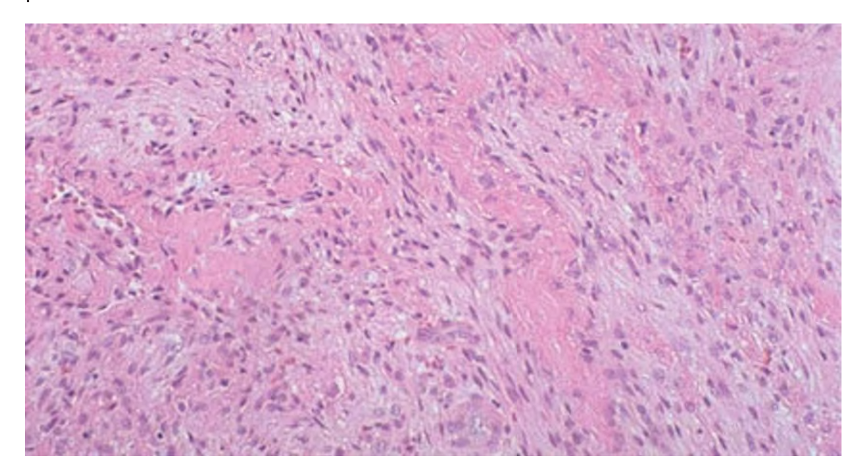


FIGURA 17-80 Miositis osificante, vista microscópica

La miositis osificante es un proceso poco frecuente que no afecta al hueso sino al músculo adyacente. Las lesiones pueden llegar a medir varios centímetros. Se produce una zona central de tejido de granulación exuberante y muy celular, que puede imitar a un sarcoma. Los hallazgos radiológicos sugieren el diagnóstico correcto. A diferencia de una auténtica neoplasia, esta lesión disminuye de tamaño con el tiempo. Puede causar dolor e irritación local.

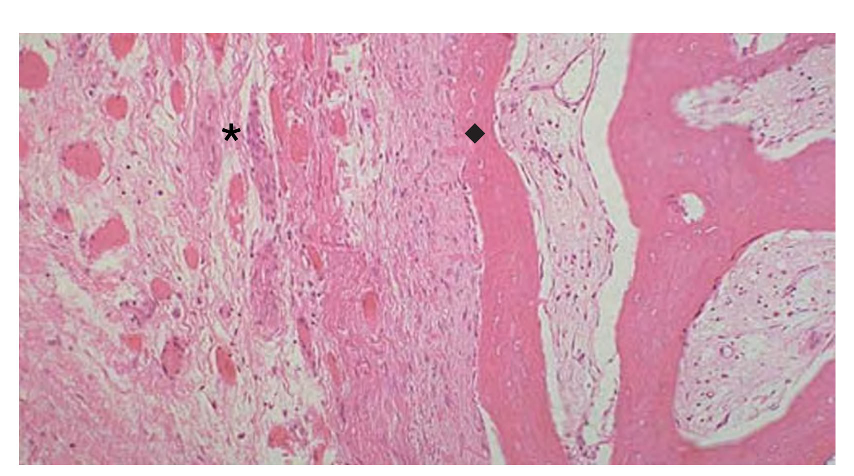


FIGURA 17-81 Miositis osificante, vista microscópica

En la periferia del centro celular (*) de la lesión hay una zona de neoformación de hueso reactivo, con un ribete (◆) de hueso trabecular denso que es visible a la derecha. Esta cubierta externa de hueso se funde con las fibras musculares adyacentes, que se ven a la izquierda. El conjunto de la lesión se calcifica y disminuye de tamaño a lo largo de semanas o meses.

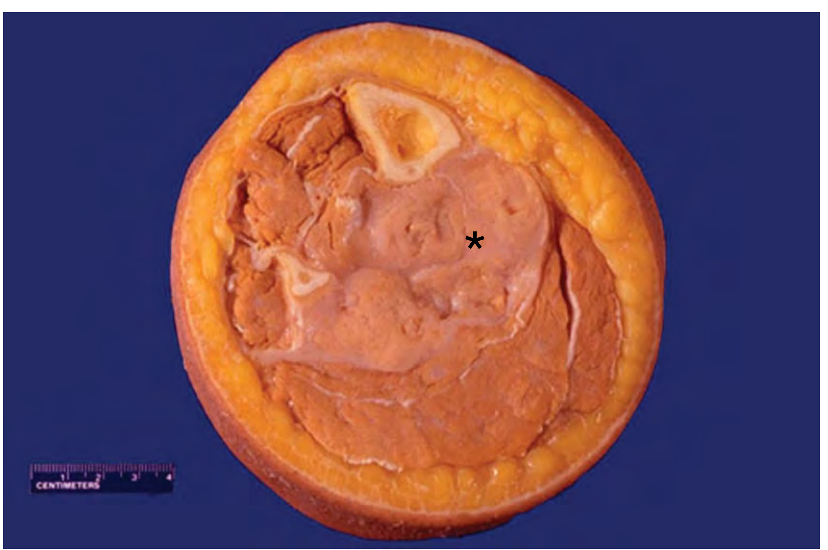


FIGURA 17-82 Sarcoma de partes blandas, vista macroscópica

Este fibrohistiocitoma maligno es una masa carnosa (*) que afecta a las partes blandas de la pierna por detrás de la rodilla (en la imagen se ven la tibia y el peroné en corte transversal). Los sarcomas tienden a ser masas voluminosas que invaden localmente, como puede verse por los márgenes mal definidos de esta masa. Las metástasis hematógenas son frecuentes.

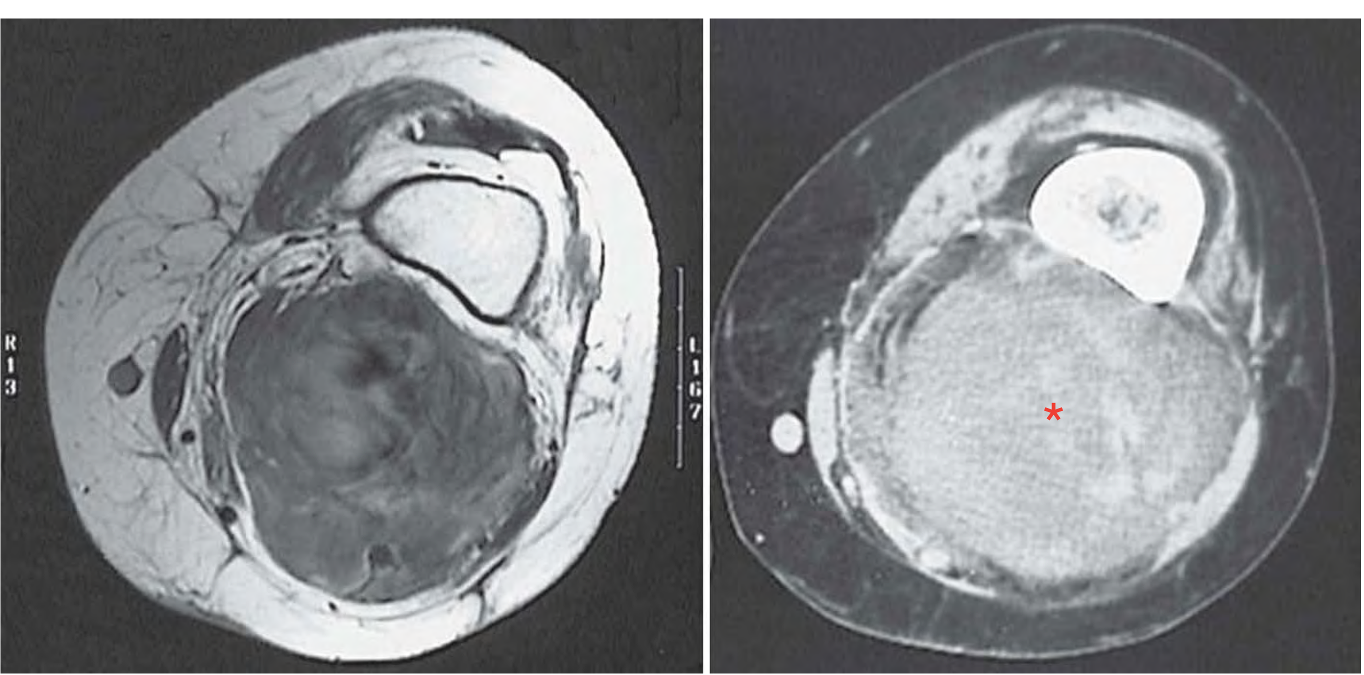


FIGURA 17-83 Sarcoma, resonancia magnética y tomografía computarizada

Este sarcoma (*), localizado tras la rodilla, es visible en la ilustración izquierda mediante RM, y en la ilustración derecha, mediante TC. La masa no está relacionada con el hueso.

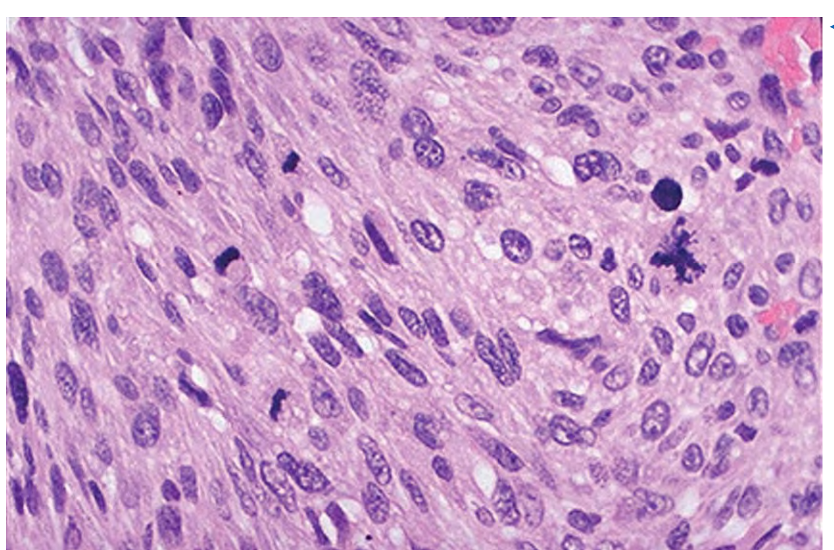
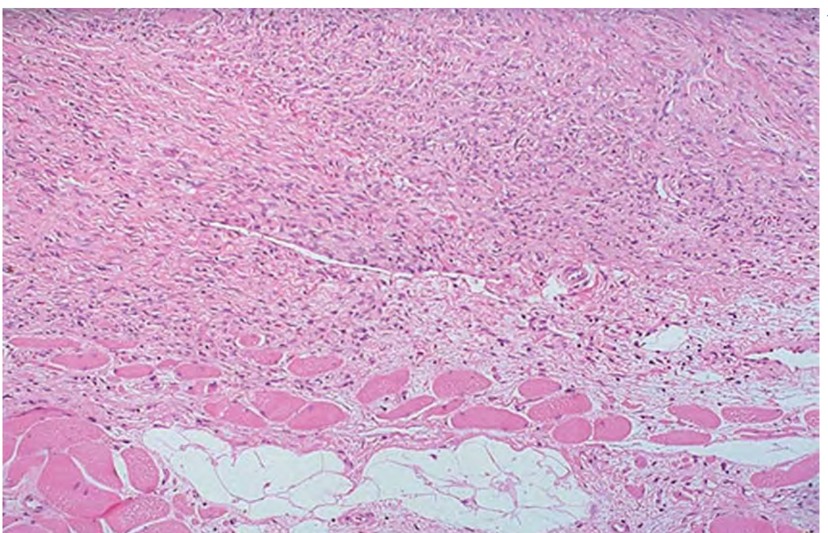


FIGURA 17-84 Sarcoma, vista microscópica

Los sarcomas tienden a tener un patrón fusocelular. Obsérvese que algunas células son muy pleomorfas. A la derecha se ve una gran figura de mitosis. La célula de origen de los sarcomas es a menudo difícil de determinar, ya que tienen tendencia a ser pobremente diferenciados o incluso anaplásicos. El estudio inmunohistoquímico puede ayudar a determinar el origen. La mayoría de los sarcomas son positivos para la vimentina, mientras que los carcinomas son positivos para las citoqueratinas.



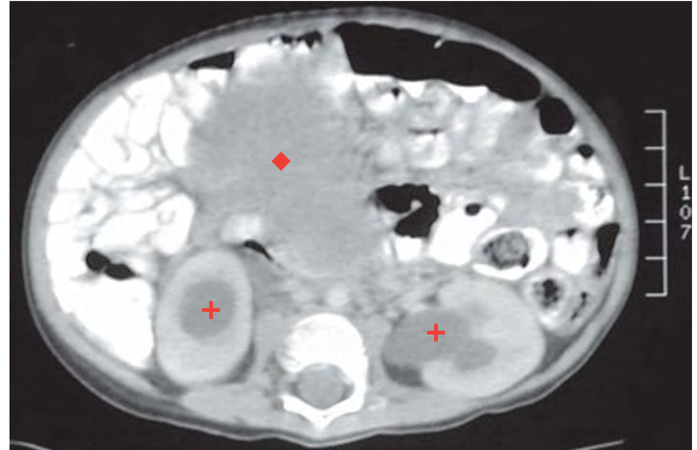
◄ **FIGURA 17-85 Fibromatosis (tumor desmoide), vista microscópica**

Estas proliferaciones fibroblásticas agresivas pueden afectar al hombro, la pared del tórax, el cuello y el muslo. En las mujeres pueden aparecer en la pared del abdomen durante el embarazo o tras éste. Los tumores desmoides están mal delimitados y a menudo invaden las partes blandas circundantes, de modo que los márgenes de extirpación deben ser amplios. Como puede verse en este caso, desde el punto de vista microscópico se componen de células fibroblásticas fusiformes, que se acompañan de una estroma colágena y se extienden al músculo esquelético y al tejido adiposo presentes en la zona inferior de la imagen.



FIGURAS 17-86 y 17-87 Rabdomiosarcoma, resonancia magnética y tomografía computarizada

En esta RM coronal de un niño se observa una masa de partes blandas (◆) que está situada bajo la cavidad craneal y se extiende en sentido superior. Aunque son raros, los rabdomiosarcomas son uno de los tumores malignos más frecuentes de las partes blandas en los niños. El área de la cabeza y el cuello es una localización común de los rabdomiosarcomas pediátricos. También pueden afectarse la pelvis y el abdomen, como se ve en la TC de la derecha, en la que una masa de gran tamaño (◆) ha producido hidronefrosis (+). Estas masas a menudo infiltran localmente y son difíciles de resecar de forma completa.



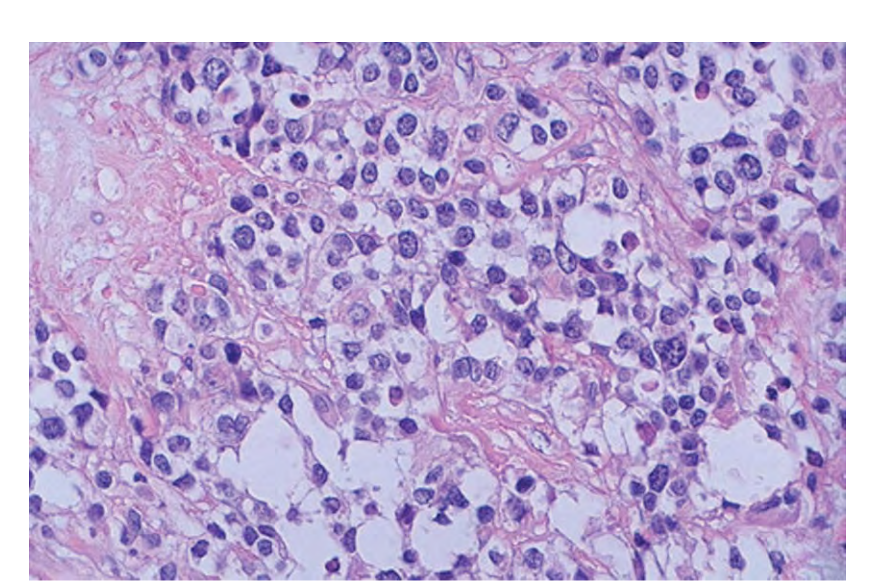


FIGURA 17-88 Rabdomiosarcoma, vista microscópica

Este rabdomiosarcoma alveolar se compone de células primitivas redondas azules (rabdomioblastos) dispuestas en nidos y rodeados de estroma fibrosa. Una variante de esta neoplasia, que afecta al aparato genital, es el sarcoma botrioide. Una alteración genética frecuente en el rabdomiosarcoma alveolar es una translocación cromosómica que produce una proteína quimérica PAX3-FKHR, que está involucrada en la diferenciación muscular.

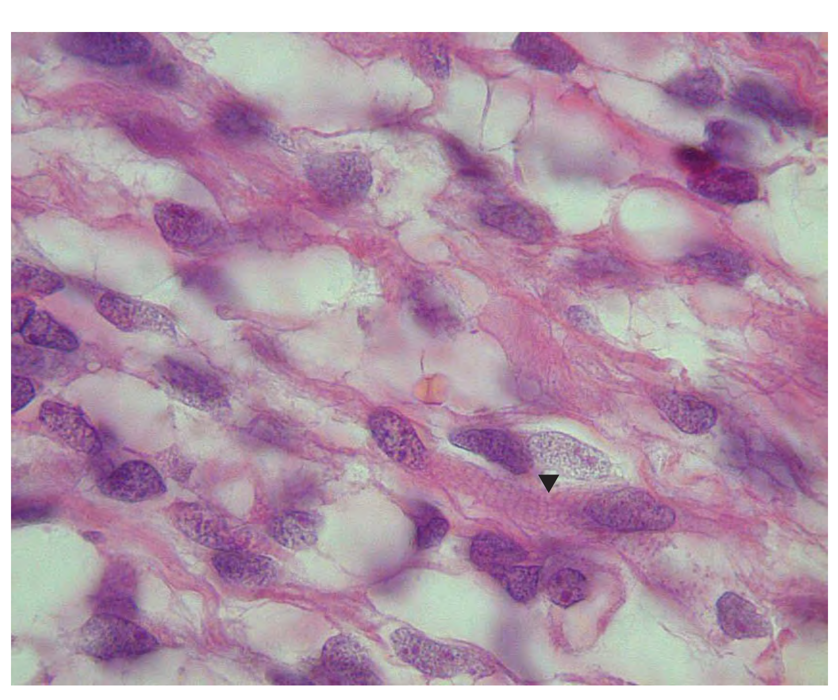


FIGURA 17-89 Rabdomiosarcoma, vista microscópica

En los adultos, los rabdomiosarcomas afectan a músculos de gran tamaño, como los del muslo. A gran aumento, en este rabdomiosarcoma se ve pleomorfismo e hipercromasia nuclear, junto con cantidades variables de citoplasma rosado. Obsérvese el aspecto característico de una *strap cell*, que tiene estriaciones transversales (▼) que recuerdan a una fibra muscular esquelética.

CAPÍTULO 18



Nervio periférico y músculo esquelético

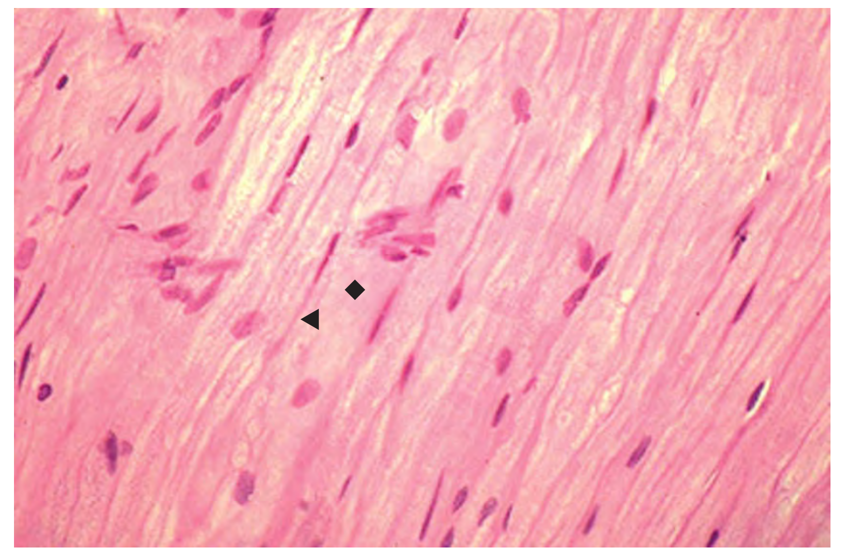


FIGURA 18-1 Nervio periférico normal, vista microscópica

En este corte longitudinal de un nervio periférico normal se observan los somas alargados y ligeramente ondulados (axones, ◆) de las fibras nerviosas. Una delgada capa de tejido conectivo, el endoneuro (◀), rodea a las fibras nerviosas individuales. El perineuro rodea a cada fascículo de fibras nerviosas y forma la barrera hematonerviosa. El epineuro rodea a todo el nervio. Las fibras motoras son mielínicas. La mayoría de las fibras sensitivas son amielínicas, aunque las fibras de la sensibilidad discriminatoria fina, como la táctil y la vibratoria, son mielínicas. El componente principal de la vaina de mielina del axón es la proteína cero de la mielina, siendo la proteína básica de la mielina la segunda proteína estructural más común.

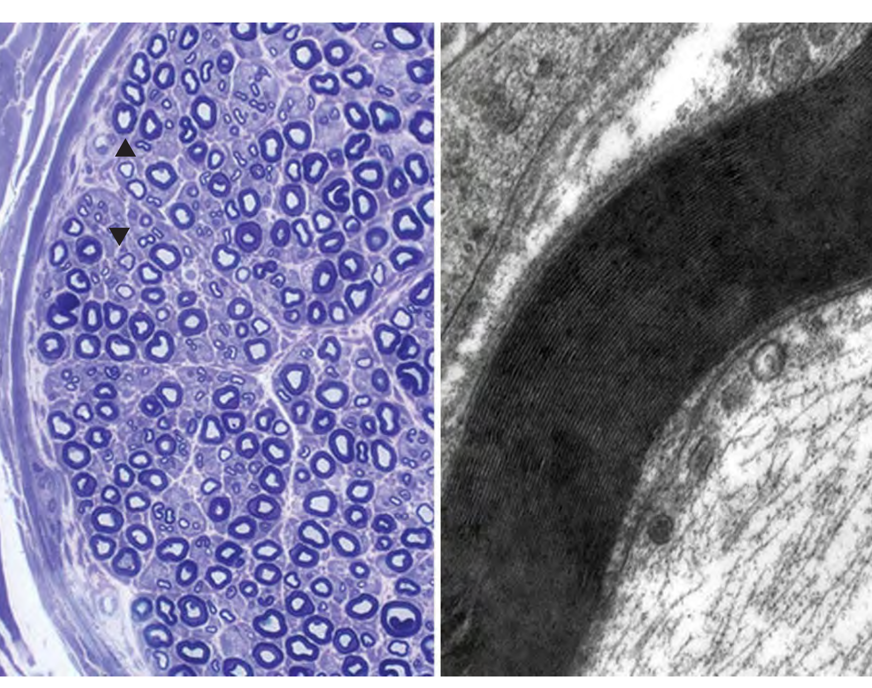


FIGURA 18-2 Nervio periférico normal, vista microscópica

En la ilustración izquierda, la tinción de azul de toluidina de un corte transversal de un nervio normal permite observar la mielina azul-negra alrededor de fibras nerviosas que tienen una vaina de mielina gruesa (▲) o delgada (▼), y que son normales en cuanto a número y distribución. Las áreas pálidas contienen las fibras amielínicas. En conjunto, los axones no mielinizados, que miden entre 0,4 y 2 μm de diámetro, son más numerosos que los axones mielinizados, que miden entre 1 y 20 μm de diámetro. Las fibras mielínicas transmiten los impulsos con una velocidad de conducción (entre 6 y 120 m/s) más elevada que las fibras no mielínicas (entre 0,5 y 2 m/s). Mientras más grande sea la fibra, mayor es la velocidad de conducción. Obsérvese, en la microfotografía electrónica de la ilustración derecha, el espaciamiento uniforme que hay entre las oscuras láminas de mielina que envuelven al axón.

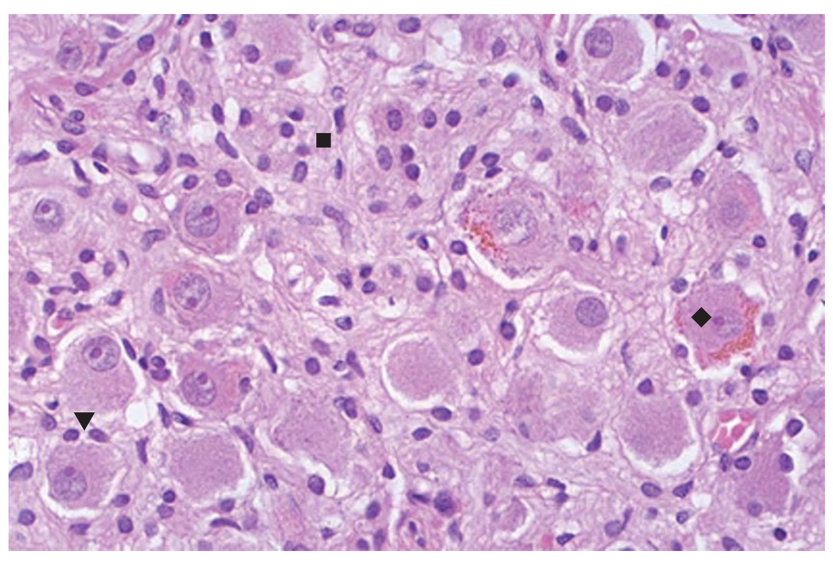


FIGURA 18-3 Ganglio nervioso normal, vista microscópica

En este ganglio nervioso se observan células ganglionares (◆), células satélites que rodean a las anteriores (▼) y fibroblastos intersticiales (■). Las células ganglionares contienen finos gránulos de Nissl, de color rosado, y en el citoplasma de algunas de ellas se ve pigmento lipocromo de color marrón claro. No hay barrera hematonerviosa alrededor de los ganglios nerviosos. Las fibras nerviosas sensitivas y autónomas posganglionares tienen los somas neuronales en ganglios asociados a los pares craneales, las raíces posteriores de la médula y los nervios autónomos. Los ganglios nerviosos y las células de Schwann proceden de la cresta neural.

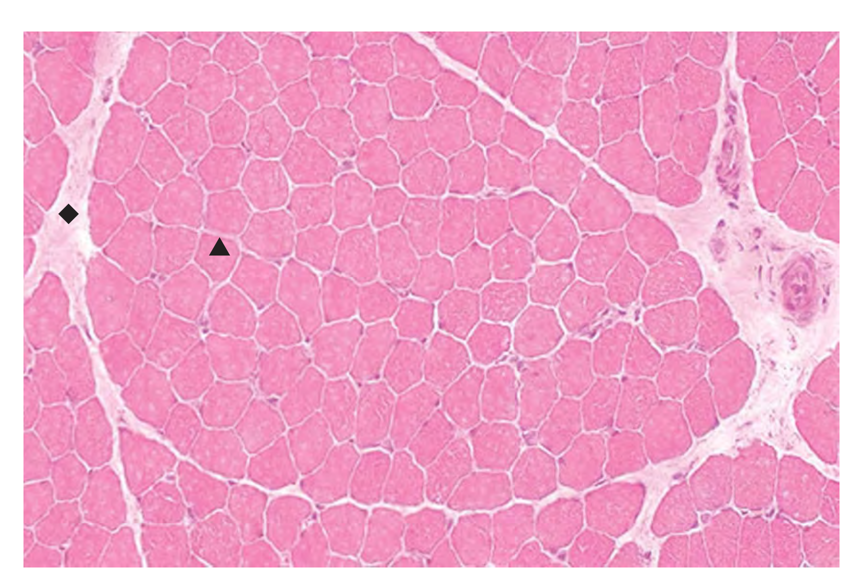


FIGURA 18-4 Músculo esquelético normal, vista microscópica

Aquí se ven las fibras del músculo esquelético en corte transversal y a bajo aumento. Hay varios fascículos. Una banda de tejido conectivo, el *perimisio* (◆), rodea a cada fascículo. Dentro del fascículo, cada fibra muscular se halla rodeada por el *endomisio* (▲). El conjunto del músculo se encuentra rodeado por una banda de tejido conectivo llamada *epimisio*. Los núcleos de las fibras musculares están localizados en la periferia de las fibras. Cada fibra está limitada por el sarcolema, que se proyecta en el interior del citoplasma mediante los túbulos T, que contienen una alta concentración de iones de calcio. El impulso nervioso induce la despolarización, con liberación de iones de calcio que inician la contracción muscular.

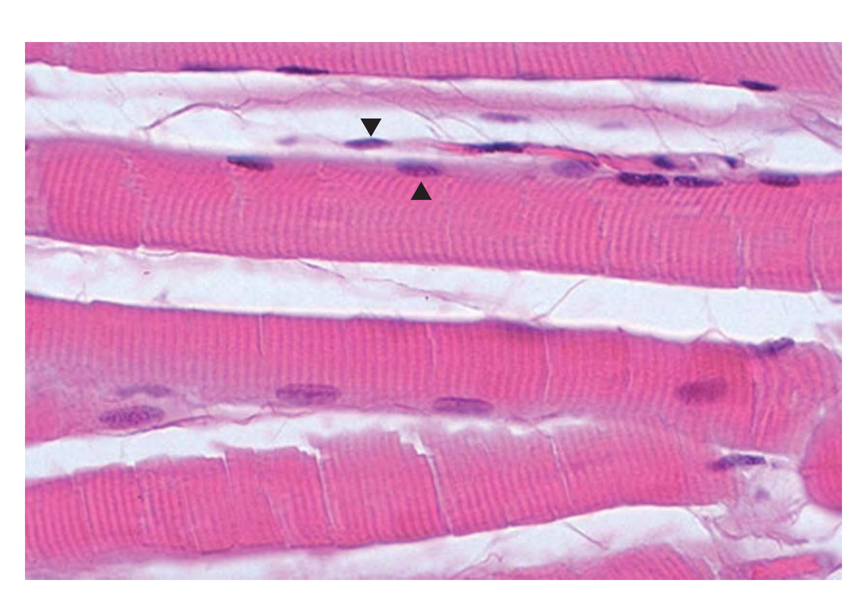


FIGURA 18-5 Músculo esquelético normal, vista microscópica

En el corte longitudinal, la fibra muscular pone de manifiesto estriaciones transversales prominentes formadas por los discos Z. Los delgados filamentos de actina se hallan unidos a los discos Z y se entrelazan con los gruesos filamentos de miosina para permitir la contracción muscular. La unidad contráctil funcional es el sarcómero, comprendido entre dos discos Z. Otras proteínas, como la tropomiosina y el complejo de la troponina regulan la actina, la miosina y la unión al calcio. La fibra muscular esquelética es una célula multinucleada con numerosos núcleos sarcolémicos (▲) en la periferia. Las células satélites (▼) se ocupan del mantenimiento, la reparación y la regeneración de las fibras lesionadas.

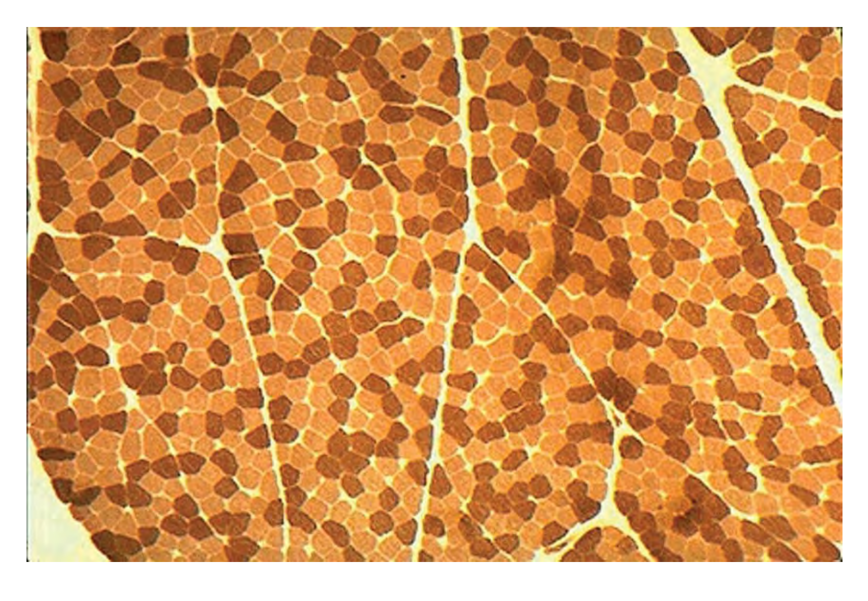


FIGURA 18-6 Músculo esquelético normal, vista microscópica

Aquí se muestra, en un corte transversal con la tinción de la adenosina trifosfatasa (ATPasa) a pH 9,4, el patrón normal de fibras de tipo 1 y de tipo 2 del músculo esquelético. Las fibras se hallan entremezcladas, dando lugar a un patrón en «tablero de damas». Las fibras de tipo 1 (contracción lenta, oxidativas) son de color marrón claro, en tanto que las fibras de tipo 2 (principalmente glucolíticas) se tiñen de marrón oscuro a este pH. Las fibras de tipo 1 tienen más mitocondrias y más mioglobina, para la contracción mantenida. Una motoneurona inferior inerva a un grupo de miofibras *(unidad motora)*. Las unidades motoras son pequeñas (menos de 50 miofibras) cuando se requiere un control motor fino (músculos extraoculares) y grandes (cientos de miofibras) en músculos posturales como el cuádriceps.

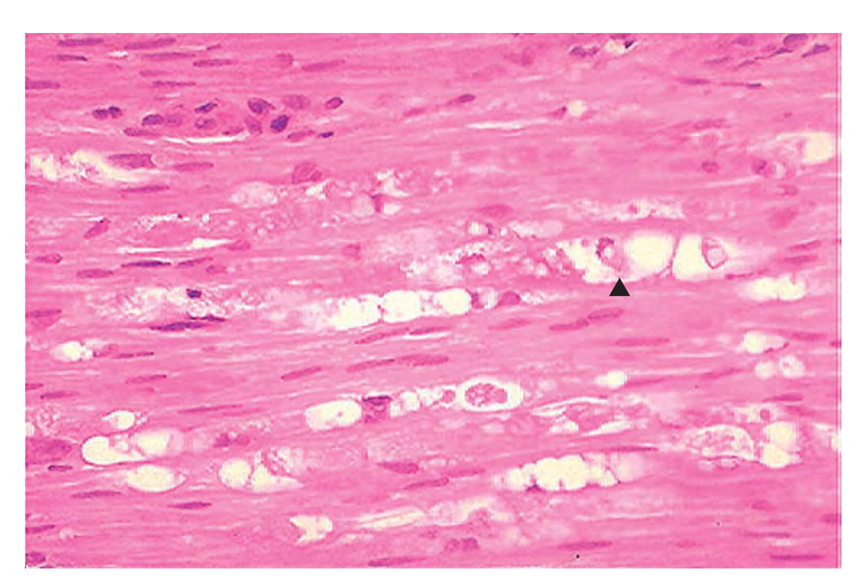


FIGURA 18-7 Degeneración walleriana, vista microscópica

La degeneración walleriana tiene lugar en la porción distal a la lesión cuando se produce la sección transversal traumática de un nervio periférico. En este segmento distal de nervio en corte longitudinal se observan pequeños fragmentos de axones y mielina en el interior de vacuolas digestivas (▲). La regeneración es posible porque del muñón de nervio proximal brotan yemas axonales *(sprouting),* y las células de Schwann proliferan para remielinizar la fibra nerviosa. La regeneración avanza a lo largo del axón degenerado a una velocidad de aproximadamente 2 mm al día.

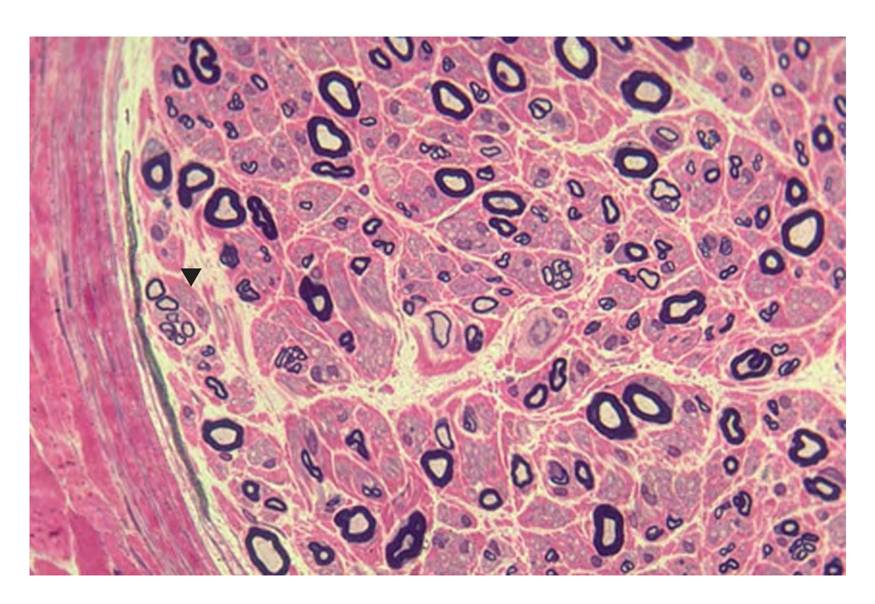


FIGURA 18-8 Nervio periférico con yemas axonales *(sprouting),* vista microscópica

En este corte transversal de un nervio periférico incluido en plástico se observa regeneración axonal, con agregados de axones regenerativos (▼) que se encuentran rodeados por la membrana basal de una célula de Schwann. Los pequeños agregados de fibras finamente mielinizadas (yemas axonales) son expresión de la regeneración.

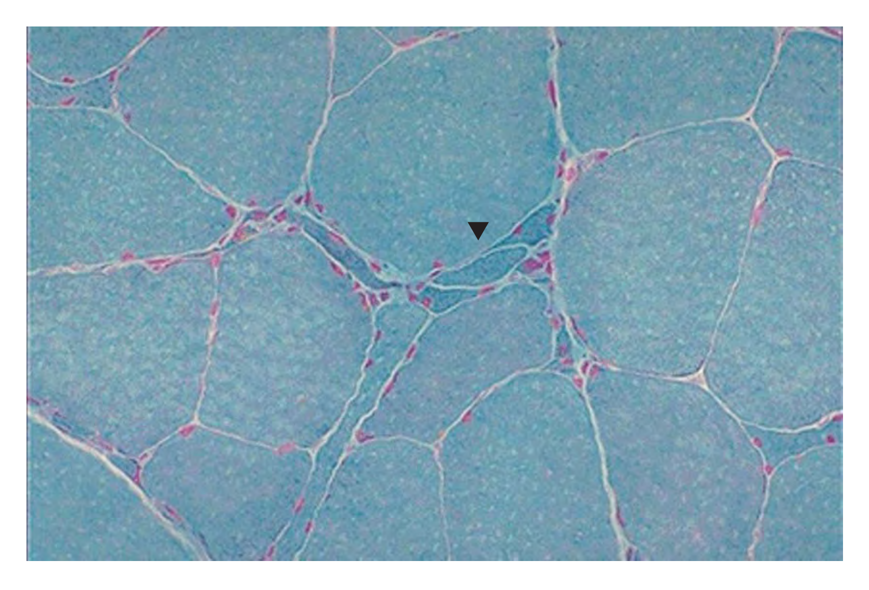


FIGURA 18-9 Atrofia por desnervación, vista microscópica

Este tricrómico modificado de Gomori pone de manifiesto la forma neurógena de atrofia del músculo esquelético, con el característico patrón de «atrofia en grupo» (▼) de las fibras musculares que han perdido su inervación por problemas en el nervio periférico o la motoneurona correspondientes. Las fibras musculares afectadas no mueren, pero disminuyen de tamaño por la pérdida de actina y miosina, haciéndose pequeñas y angulares. La atrofia en grupo de las fibras musculares se asocia a la desnervación, puede deberse a lesiones traumáticas del nervio, neuropatías periféricas o enfermedades de la motoneurona como la esclerosis lateral amiotrófica.

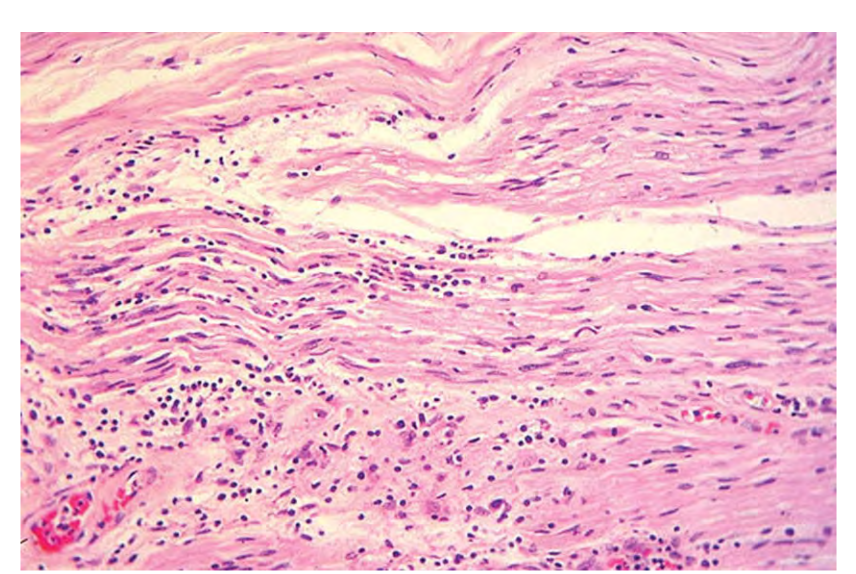


FIGURA 18-10 Neuropatía de Guillain-Barré, vista microscópica

En este corte longitudinal de un nervio periférico teñido con hematoxilina-eosina se observa una neuritis secundaria a la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré). Esta enfermedad se caracteriza por una parálisis aguda ascendente que se instaura en un período de días y que avanza desde las zonas más distales hasta las más proximales. La parálisis respiratoria es potencialmente letal. El inicio de la enfermedad puede precederse de un proceso vírico. Obsérvense los infiltrados linfocitarios. La inflamación lesionará al nervio y después los macrófagos fagocitarán las vainas de mielina, produciendo desmielinización con preservación relativa de los axones en la mayoría de los casos. La mayoría de los pacientes a los que se proporciona ventilación asistida se recuperan.

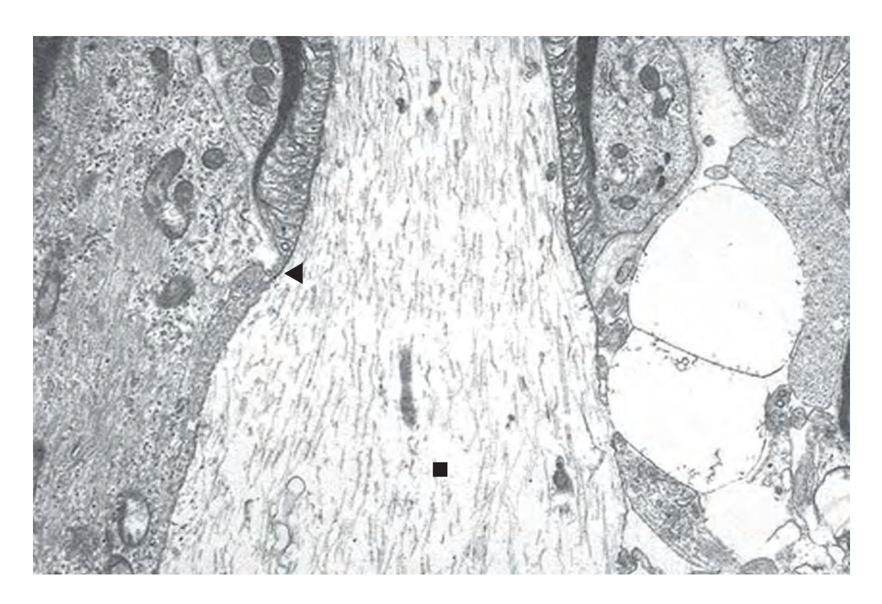


FIGURA 18-11 Desmielinización, microscopia electrónica

En este nervio periférico se observa desmielinización axonal en la vecindad de un internodo (◄). En la parte inferior se comprueba que el axoplasma de la porción desmielinizada (■) se encuentra hinchado. La célula de Schwann será atraída al axón desmielinizado y lo remielinizará. En el síndrome de Guillain-Barré hay desmielinización segmentaria entre los internodos. Durante la recuperación de esta forma de neuropatía inflamatoria estas áreas se remielinizarán. El análisis del líquido cefalorraquídeo en el síndrome de Guillain-Barré pone de manifiesto algunas células inflamatorias, poca o ninguna pleocitosis y elevación de las proteínas.

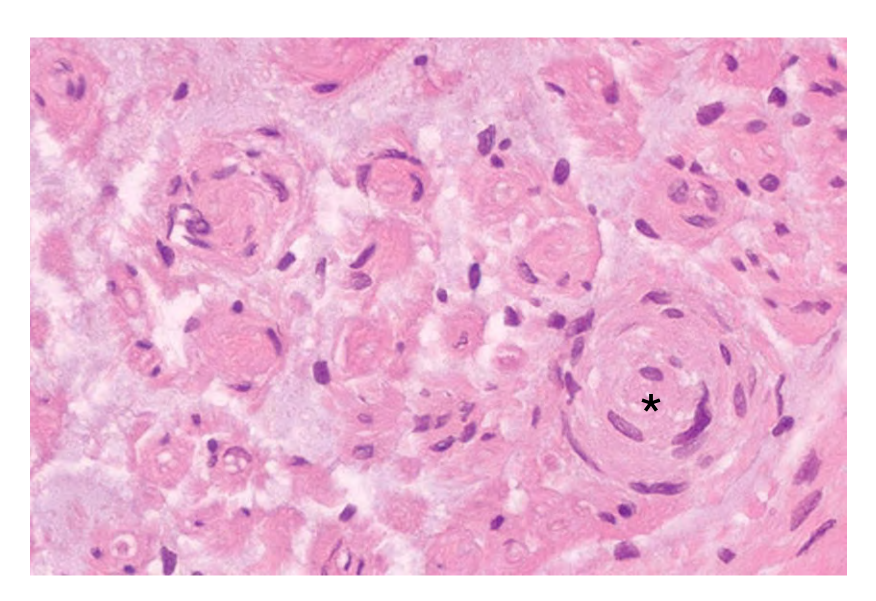


FIGURA 18-12 Desmielinización y regeneración, vista microscópica

En la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica puede haber proliferación de las células de Schwann alrededor de los axones. A estos grupos de células de Schwann se les denomina *bulbos de cebolla* (*), ya que la disposición en capas es semejante a la de una cebolla cortada. Esto se ve en enfermedades del nervio periférico en las cuales hay brotes repetidos de desmielinización y remielinización a lo largo de los años, con recidivas y remisiones. Tanto los nervios sensitivos como los motores pueden encontrarse afectados.

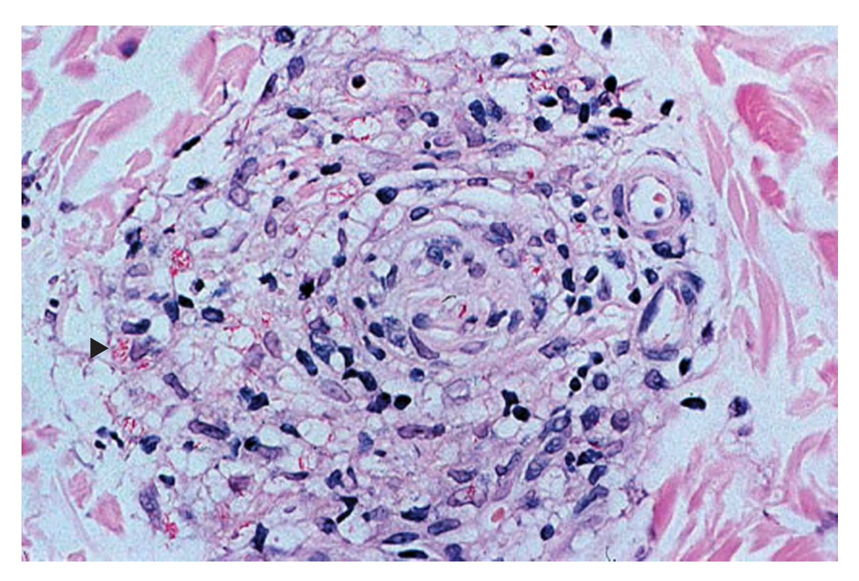


FIGURA 18-13 Lepra, vista microscópica

Se ve un granuloma mal definido alrededor de un nervio periférico de la dermis. Los bacilos de la lepra crecen mejor a una temperatura inmediatamente inferior a la normal del cuerpo humano, por lo que prefieren la piel y los nervios periféricos. Aparecen placas o máculas hipopigmentadas y con sensibilidad disminuida en la cara, las extremidades y el tronco. Puede haber lesiones nodulares que causen desfiguración, en especial en la lepra lepromatosa, en la que hay numerosos macrófagos cargados de abundantes bacilos ácido-resistentes («globos») (▶). En la forma tuberculoide, los organismos ácido-resistentes son difíciles de encontrar. Aquí se ve la forma limítrofe *(borderline)*, con algunos organismos y algunas células epitelioides. Ahora es posible controlar la lepra con tratamiento farmacológico (con rifampicina como fármaco de primera línea y dapsona de segunda).

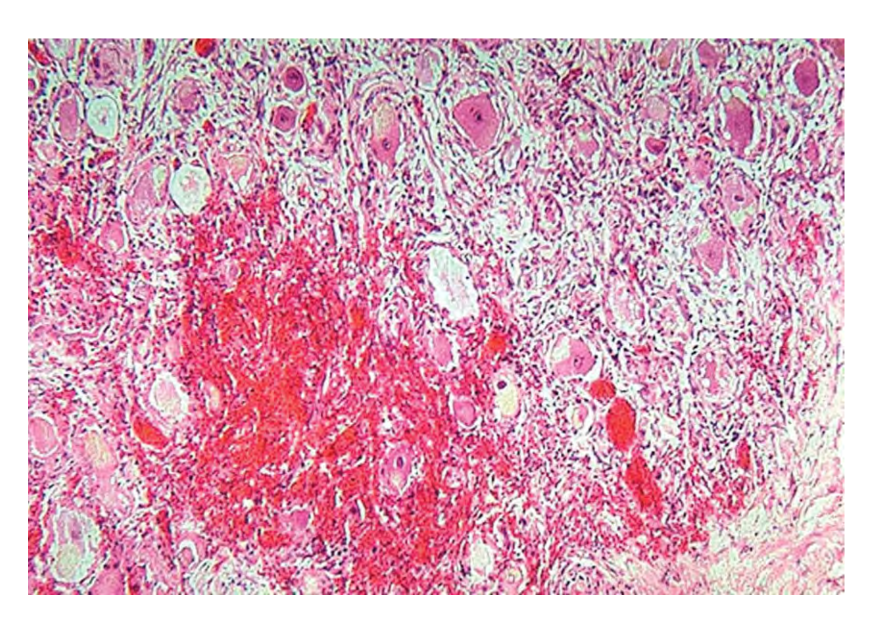


FIGURA 18-14 Virus de la varicela-zóster, vista microscópica

El virus de la varicela-zóster infecta de forma aguda los ganglios espinales. Aquí se muestra una lesión hemorrágica con pérdida neuronal por una infección reactivada de un ganglio espinal en un paciente inmunodeprimido que desarrolló un zóster (distribución de las vesículas cutáneas por dermatomos) 2 semanas antes de la muerte. La forma latente del virus de la varicela-zóster permanece latente en los ganglios espinales durante muchos años tras el brote inicial de varicela, y luego puede activarse dando lugar a una lesión aguda. El virus viaja por el axón en sentido distal hasta la periferia, causando la erupción vesicular cutánea del zóster. Así pues, la afectación de los ganglios espinales origina la distribución clásica de las lesiones cutáneas en dermatomos.

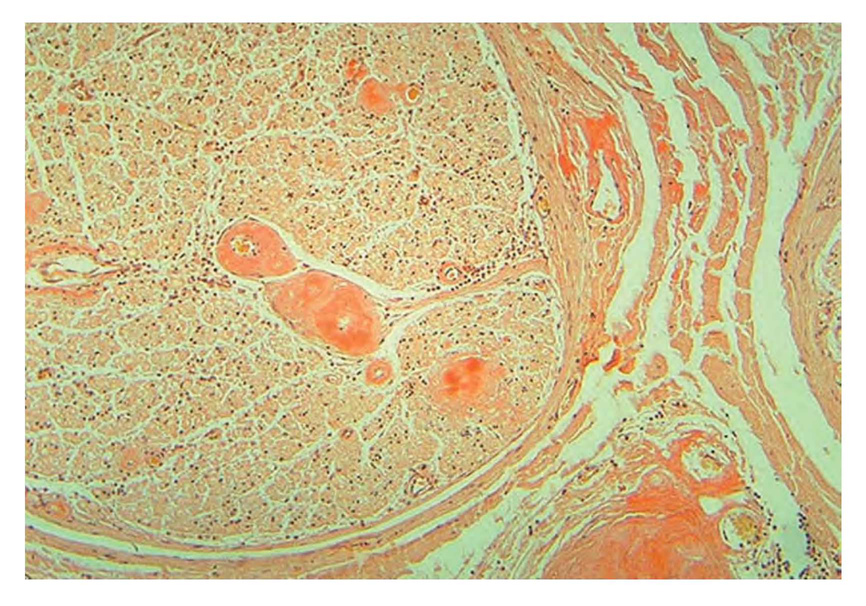


FIGURA 18-15 Neuropatía amiloidea, vista microscópica

Obsérvese el engrosamiento de los vasos endoneurales por depósito de material amorfo en las paredes vasculares, que es de color naranja con la tinción de rojo Congo para la amiloide. La amiloidosis puede afectar a los vasos endoneurales del nervio periférico. En la amiloidosis se produce degeneración axonal al cabo de los años. La amiloide procede de la degeneración de diversas proteínas, como las cadenas ligeras en el mieloma múltiple o la proteína asociada a la amiloide en los procesos inflamatorios crónicos como la tuberculosis o la artritis reumatoide.

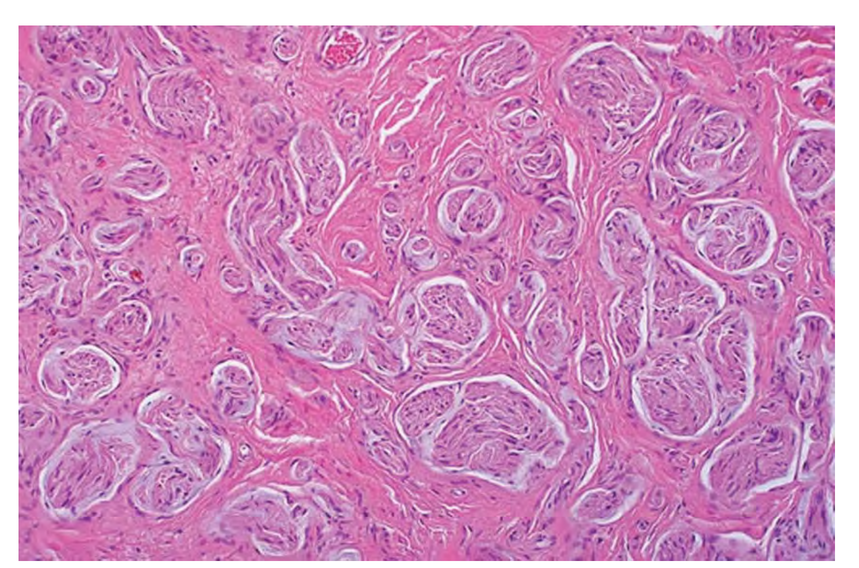


FIGURA 18-16 Neuroma traumático, vista microscópica

Esta maraña de neuritas o axones proliferantes inmersos en una estroma de tejido conectivo densa es un *neuroma traumático*. Esta lesión no neoplásica se produce cuando un nervio periférico es cortado o dañado, y los axones proximales intentan regenerarse pero son incapaces de conectar con las vainas axonales distales, formando una masa desorganizada de tejido nervioso y fibroso. El neuroma resultante puede ser un nódulo doloroso. Una localización frecuente de esta lesión es la zona entre las bases del segundo y tercer dedos del pie, ya que un comportamiento humano característico es poner la moda por delante de la función *(fashion over function)*, con la adopción de calzado como los zapatos puntiagudos y de tacones altos que producen lesiones por compresión.

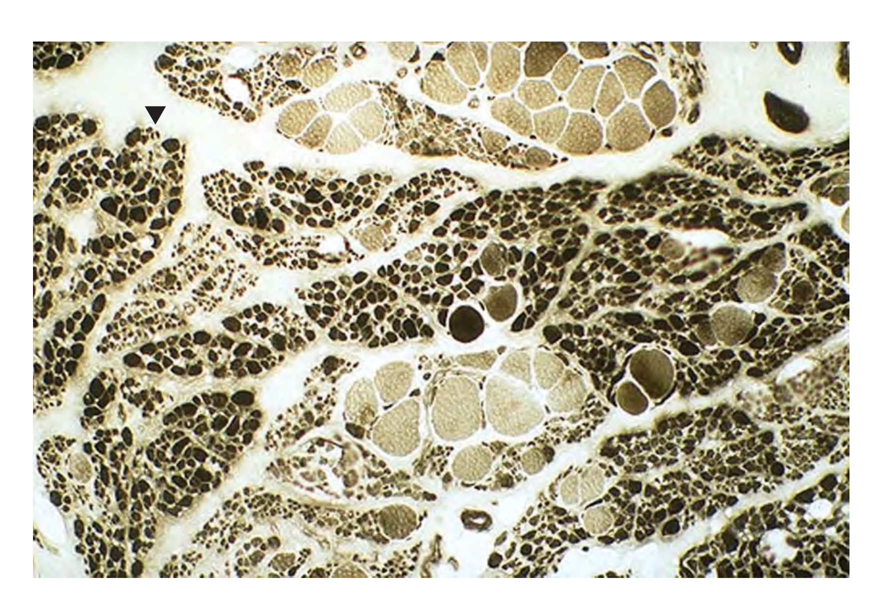


FIGURA 18-17 Atrofia muscular espinal, vista microscópica

Aquí se ve, mediante la tinción de ATPasa a pH 9,4, atrofia en grupo (▼) de fibras musculares infantiles redondeadas. En este caso, la atrofia neurógena es secundaria a la enfermedad de Werdnig-Hoffman, que es la forma más común de atrofia muscular espinal, pero que es un proceso raro. La enfermedad de Werdnig-Hoffman es uno de los diversos procesos autosómicos recesivos producidos por mutaciones homocigotas del gen de la supervivencia de la motoneurona 1 *(SMN1)*. Hay pérdida importante de motoneuronas inferiores en la lactancia. Estos niños hipotónicos *(floppy infants)* habitualmente mueren por insuficiencia respiratoria durante la lactancia o en los 3 primeros años de vida. Otras formas de atrofia muscular espinal son más leves y los pacientes afectados mueren más avanzada la infancia.

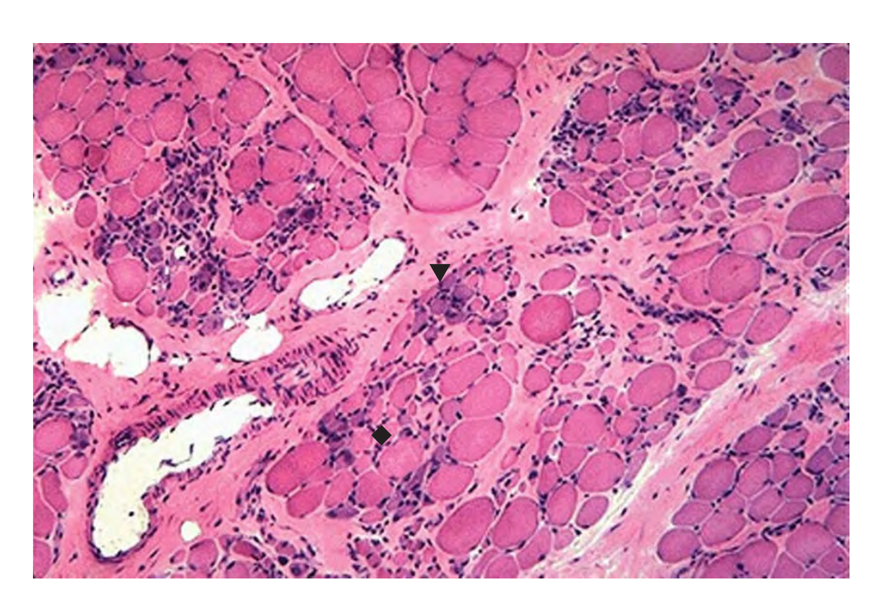


FIGURA 18-18 Distrofia muscular de Duchenne, vista microscópica

Aquí se ve degeneración (◆) de las fibras musculares junto con algunas pequeñas fibras regenerativas de color violeta (▼), células inflamatorias crónicas dispersas, fibrosis, adipocitos e hipertrofia de las restantes fibras musculares. La distrofia muscular de Duchenne se debe a un defecto en el gen de la *distrofina*, que reside en el cromosoma X, que provoca una incapacidad de producir la proteína distrofina de la membrana sarcolémica del músculo estriado. Así pues, ésta es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X. Aproximadamente un tercio de los casos se asocian a nuevas mutaciones espontáneas y no a la herencia materna. La debilidad muscular progresiva comienza hacia los 5 años y provoca la muerte hacia los 20 años.

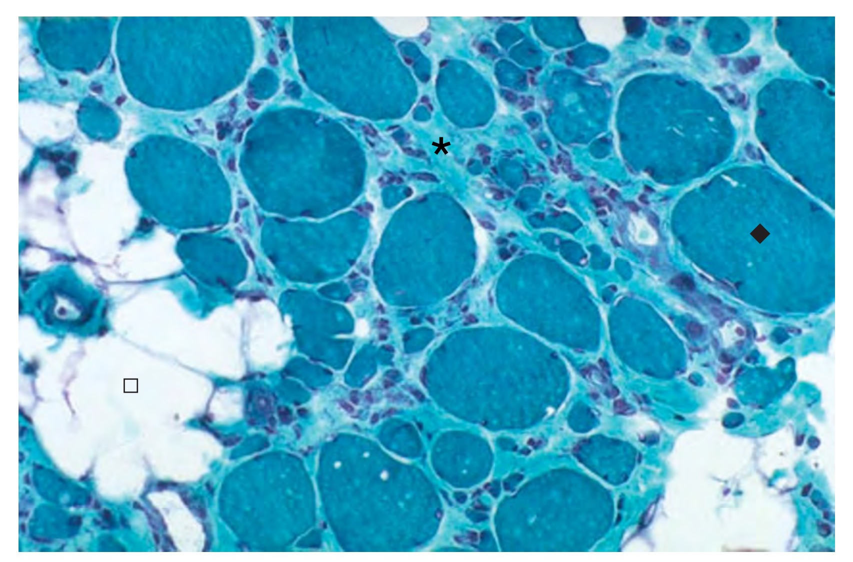


FIGURA 18-19 Distrofia muscular de Duchenne, vista microscópica

Esta tinción de tricrómico modificado de Gomori pone de manifiesto el tejido adiposo (□) y el aumento del tejido conectivo endomisial, de color verde-azul pálido (*). Hay grandes fibras hipertróficas ovoideas (◆), que son fibras hipercontraídas, mezcladas con pequeñas fibras atróficas degenerativas o regenerativas, que son características de las miopatías. Al comienzo de la evolución, estas fibras de gran tamaño pueden producir «seudohipertrofia» de los músculos de la pantorrilla. Los pacientes con la distrofia muscular de Duchenne comienzan con debilidad de la musculatura proximal en la infancia, alrededor de los 5 años de edad, quedan confinados a una silla de ruedas alrededor de los 10 años de edad, y mueren por insuficiencia respiratoria en la segunda o tercera década de la vida.

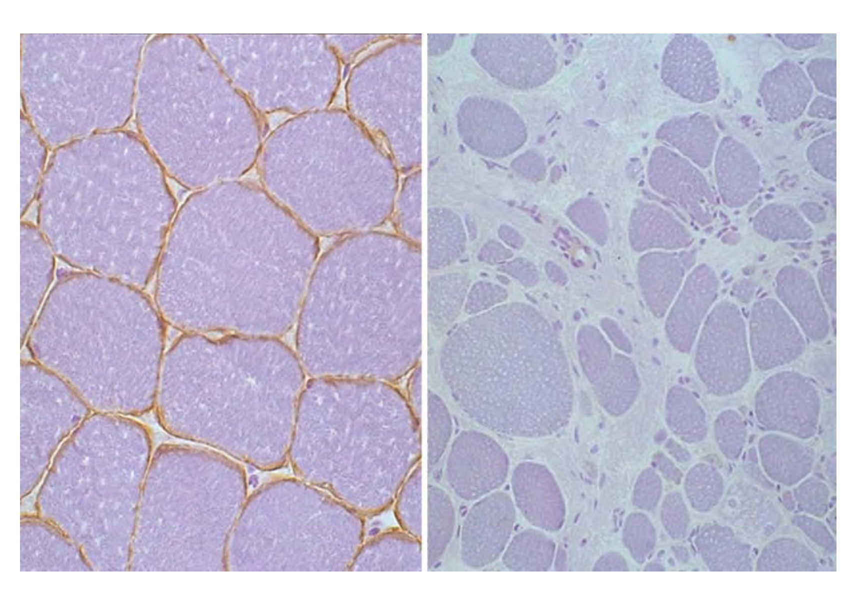


FIGURA 18-20 Distrofia muscular de Duchenne, vista microscópica

Esta tinción inmunohistoquímica utiliza un anticuerpo antidistrofina. La distrofina es una proteína sarcolémica que, como se ve en la ilustración izquierda, se localiza en la periferia de las fibras musculares normales, pero se encuentra ausente en las fibras atróficas de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne, como puede comprobarse en la ilustración derecha. La distrofina, cofidicada por un gen que se encuentra en la región cromosómica Xp21, parece estabilizar la membrana. Las portadoras de este gen pueden tener elevaciones de la creatincinasa (CK) en el suero, pero muestran poca o ninguna debilidad muscular. Los varones afectados tienen CK elevada en la infancia, pero a medida que progresa la atrofia muscular la CK vuelve a la normalidad. Los varones afectados también desarrollan a menudo alteraciones cognitivas.

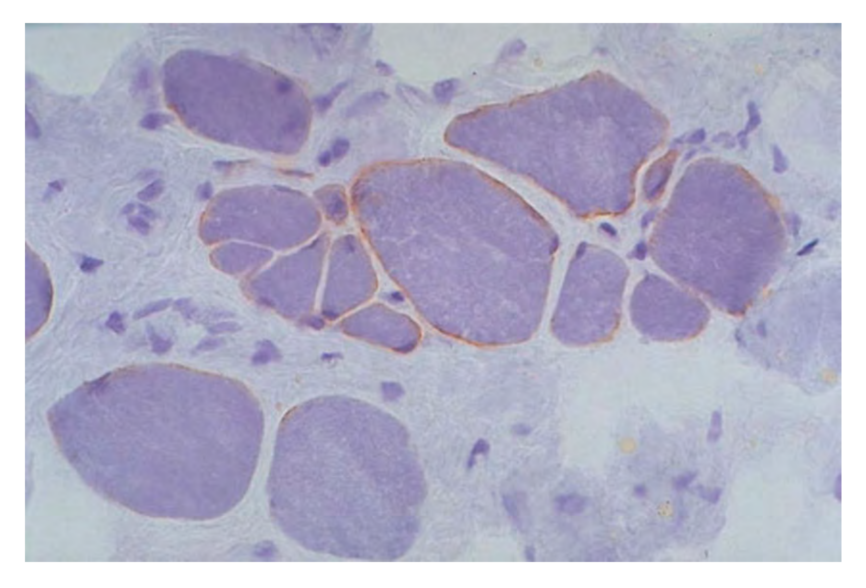


FIGURA 18-21 Distrofia muscular de Becker, vista microscópica

Esta tinción inmunohistoquímica pone de manifiesto tan sólo pequeñas cantidades de distrofina, lo que es característico de la distrofia muscular de Becker, que es menos frecuente que la distrofia muscular de Duchenne. En la distrofia muscular de Becker también está involucrado el gen de la *distrofina*, pero con una mutación diferente que en la distrofia muscular de Duchenne. En la distrofia muscular de Becker se sintetiza algo de distrofina, pero no en las cantidades normales. Los pacientes con la distrofia muscular de Becker comienzan a tener debilidad muscular cuando son adolescentes o adultos jóvenes y presentan un curso menos agresivo que los que sufren la distrofia muscular de Duchenne.

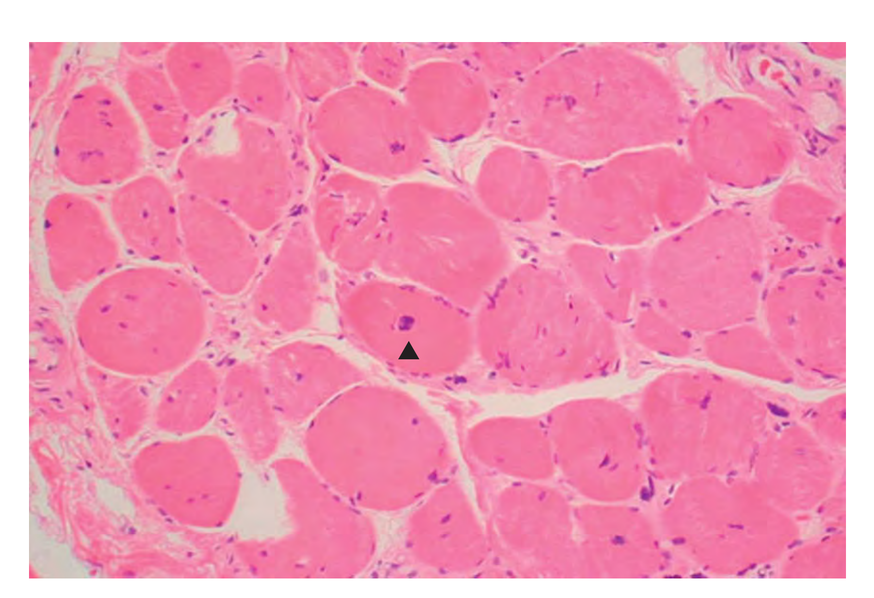


FIGURA 18-22 Distrofia miotónica, vista microscópica

Obsérvense los núcleos centrales (▲) de estas fibras musculares en corte transversal, junto con la variación del tamaño de las fibras y la fibrosis. Estos cambios son característicos de la distrofia miotónica, que es la forma más común de distrofia muscular de comienzo en el adulto y afecta a 1 de cada 8.000 individuos. Esta enfermedad tiene tres formas: congénita, que es sintomática en el nacimiento o en el primer año de vida; clásica, con inicio entre los 10 y los 60 años, y mínima, con inicio después de los 50 años y que se manifiesta tan sólo por miotonía y leve debilidad muscular. En la forma clásica puede haber también cataratas, alteraciones mentales, hipersomnia, atrofia gonadal, resistencia a la insulina, disminución de la motilidad del esófago y el colon y miocardiopatía. La alopecia frontal es un rasgo fenotípico frecuente.

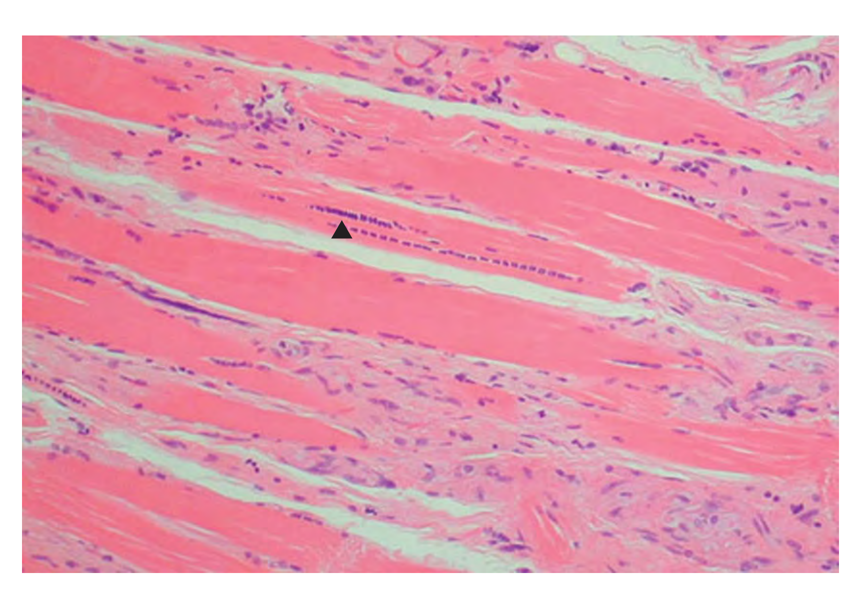


FIGURA 18-23 Distrofia miotónica, vista microscópica

En este corte longitudinal de las miofibras de un caso con distrofia miotónica, obsérvense las largas hileras de núcleos (▲). El defecto genético es la expansión de las secuencias repetitivas del trinucleótido CTG (repeticiones en tándem) de la porción no codificante del gen *DM-1* del cromosoma 19, que codifica la proteína-cinasa de la distrofia miotónica *(DMPK).* Las repeticiones pueden acumularse en generaciones sucesivas. Se produce una reducción en los tránscritos de este gen. Pueden afectarse el músculo esquelético, el hígado y el cerebro. La debilidad muscular aparece precozmente en los músculos del cuello (como el esternocleidomastoideo) y los músculos distales de los miembros. Los músculos del paladar, la lengua y la faringe también pueden afectarse, ocasionando disartria y disfagia.

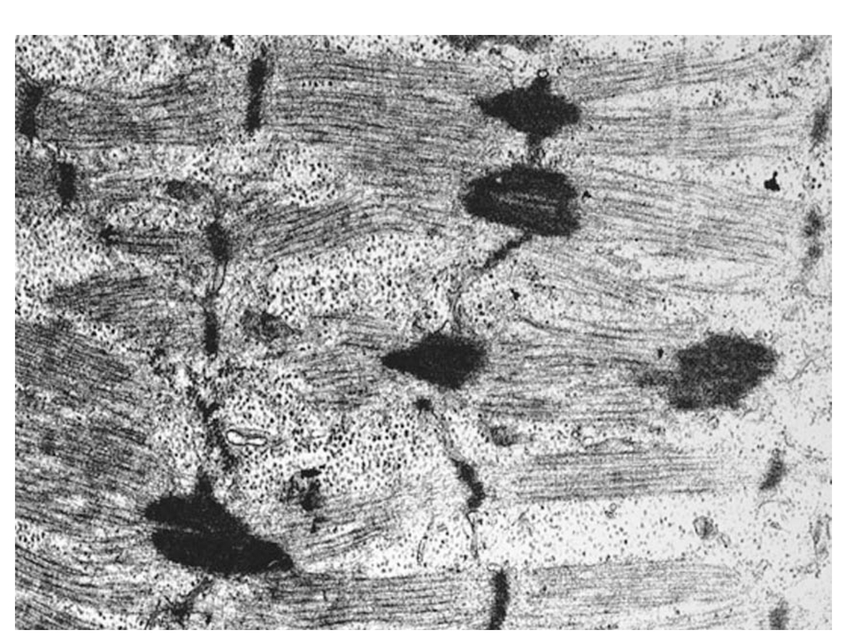


FIGURA 18-24 Miopatía nemalínica, microscopia electrónica

Algunos niños hipotónicos *(floppy infants)* sufren una miopatía congénita. Las manifestaciones clínicas son hipotonía, debilidad muscular, contracturas articulares (artrogriposis) y un curso no progresivo o lentamente progresivo. Algunas de estas miopatías se han descrito basándose en sus rasgos histológicos característicos. Las inclusiones subsarcolémicas oscuras con forma de bastón que se ven en esta microfotografía electrónica se conocen como *cuerpos nemalínicos*. Estas estructuras se originan en las bandas Z y se componen de una proteína (α-actinina) hallada en dichas bandas.

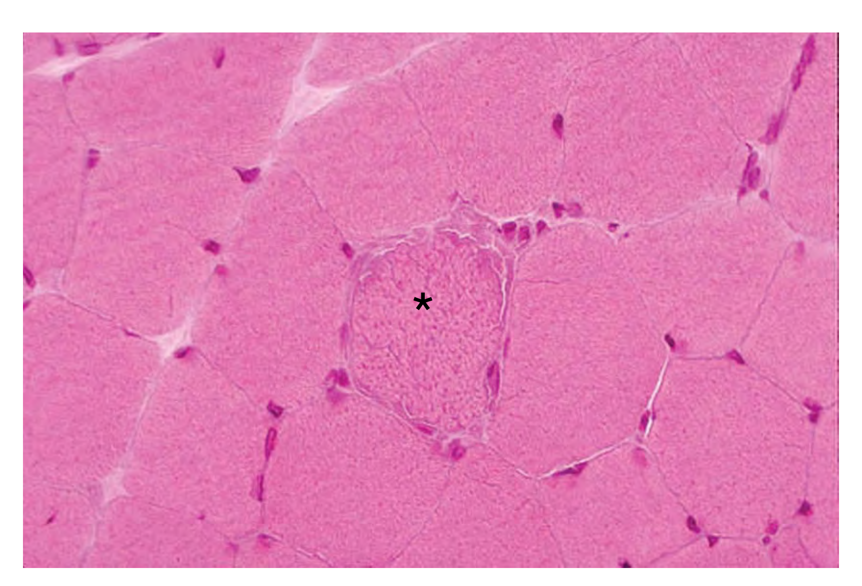


FIGURA 18-25 Miopatía mitocondrial, vista microscópica

Las miopatías mitocondriales son enfermedades raras que se caracterizan por la presencia de «fibras rasgadas rojas» *(ragged-red fibers)*, que contienen agregados de mitocondrias anormales de localización predominantemente subsarcolémica. Las fibras rasgadas rojas se ven en la tinción de hematoxilina-eosina como áreas rojas granulares (*). Las proteínas mitocondriales son necesarias para el metabolismo oxidativo para mantener la función normal del músculo esquelético, el corazón y el sistema nervioso. La síntesis de estas proteínas está dirigida por el ADN nuclear o mitocondrial. Con este último, el patrón de herencia es materno; un ejemplo es la enfermedad conocida como *encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de ictus* (MELAS).

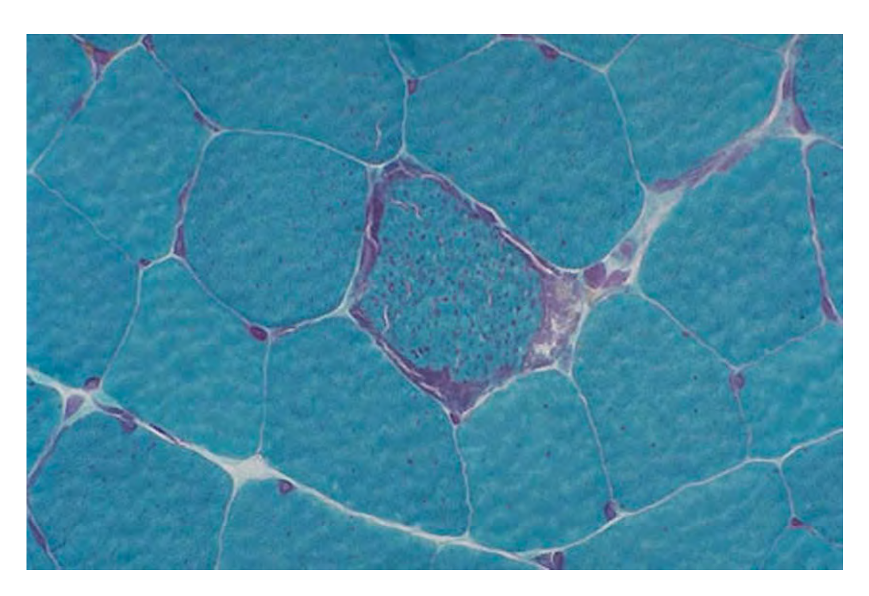


FIGURA 18-26 Miopatía mitocondrial, vista microscópica

Con la tinción del tricrómico modificado de Gomori, los depósitos anormales de mitocondrias tienen un aspecto granular rojizo (fibras rasgadas rojas). Las miopatías mitocondriales pueden presentarse de varias maneras: debilidad muscular proximal, oftalmoplejía, encefalopatía y miocardiopatía. Estas enfermedades a menudo se inician en los niños o los adultos jóvenes, pero también pueden presentarse en los lactantes. Las mitocondrias están aumentadas en número y tienen formas y tamaños anormales. En la microscopia electrónica algunas mitocondrias ponen de manifiesto inclusiones que recuerdan la imagen de un aparcamiento.

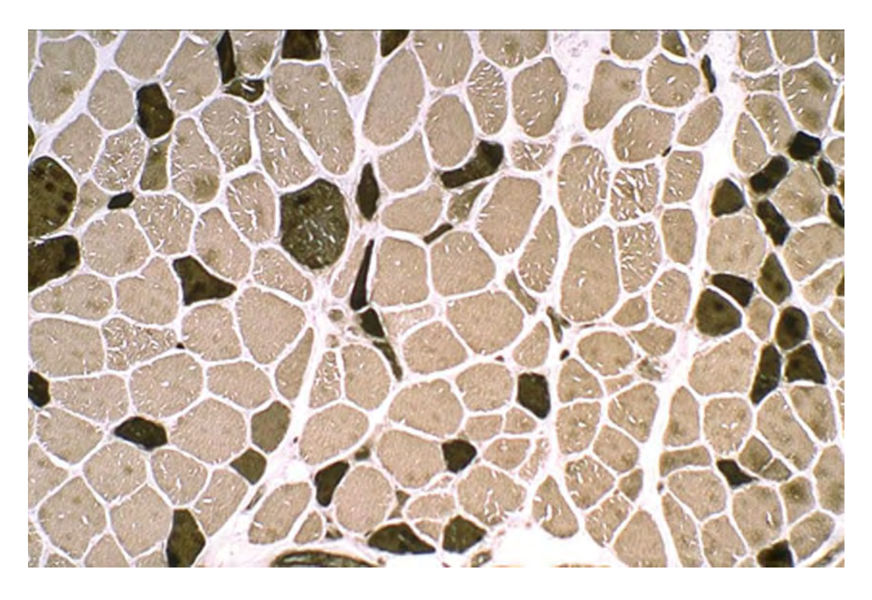


FIGURA 18-27 Atrofia de tipo II, vista microscópica

En esta tinción de ATPasa del músculo esquelético se comprueba que hay atrofia de las fibras musculares de tipo II. Las fibras de tipo II son oscuras, más pequeñas y no tan numerosas como las fibras de tipo I, que son más pálidas. Este hallazgo puede ser un rasgo de la miopatía inducida por corticosteroides. Los mismos hallazgos se asocian al síndrome de Cushing.

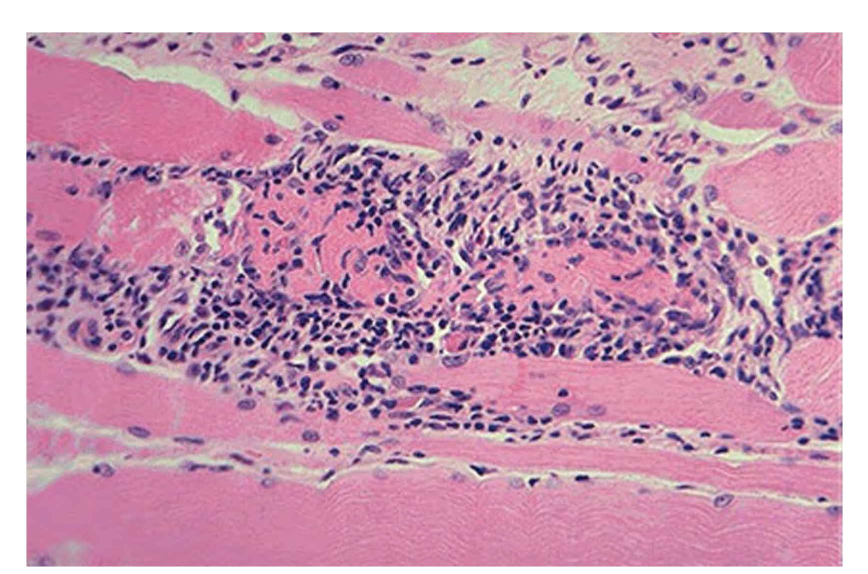


FIGURA 18-28 Polimiositis, vista microscópica

Aquí se muestran densos infiltrados inflamatorios crónicos con degeneración de las fibras musculares, que son rasgos histológicos de esta enfermedad autoinmunitaria. La polimiositis es consecuencia de los efectos citotóxicos de los linfocitos CD8++, que reconocen las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (HLA) de clase 1 presentes en las membranas sarcolémicas. De los autoanticuerpos, anti-Jo1 es probablemente el más común en esta enfermedad. En cambio, la dermatomiositis está mediada principalmente por una vasculitis que afecta a los capilares y produce hipoperfusión focal y atrofia de las fibras musculares; la miositis se acompaña de exantema (el exantema violeta «heliotropo» de los párpados) y aumento del riesgo de cáncer de diversos órganos.

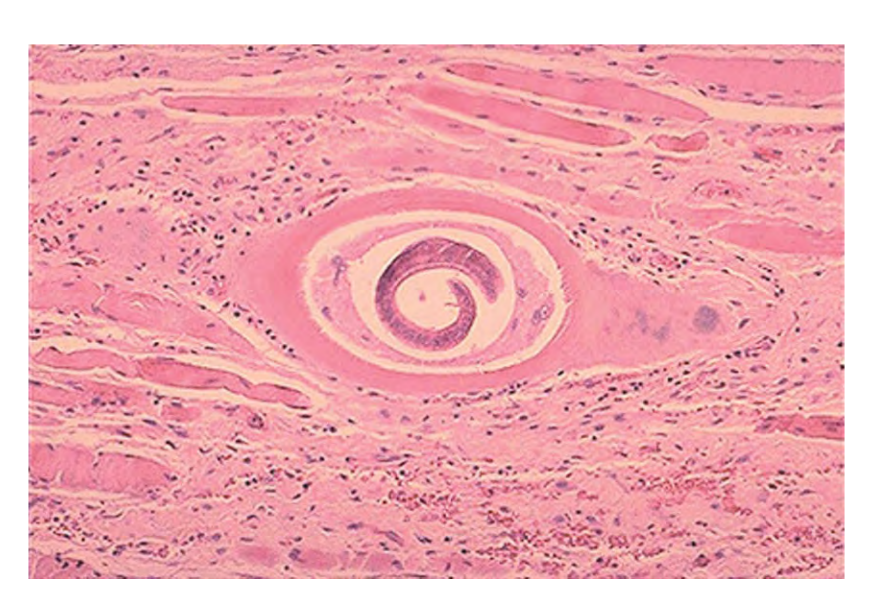


FIGURA 18-29 Triquinosis, vista microscópica

Aquí se observa una larva enquistada de *Trichinella spiralis* en el músculo esquelético. El hombre actúa como hospedador intermedio al ingerir larvas presentes en la carne cruda o poco hecha de un animal infectado, como el cerdo. Estas larvas maduran a las formas adultas en el aparato digestivo, liberando larvas que penetran los tejidos y se extienden por vía hematógena al músculo estriado. La fase precoz de la infección se caracteriza por fiebre, dolor muscular, eosinofilia en sangre periférica y una respuesta inmunitaria T_H2. La infestación grave por larvas de *T. spiralis* puede incluso provocar la muerte. Sin embargo, la mayoría de los casos pasan desapercibidos y las larvas enquistadas sufren calcificación distrófica en un período de meses o años.

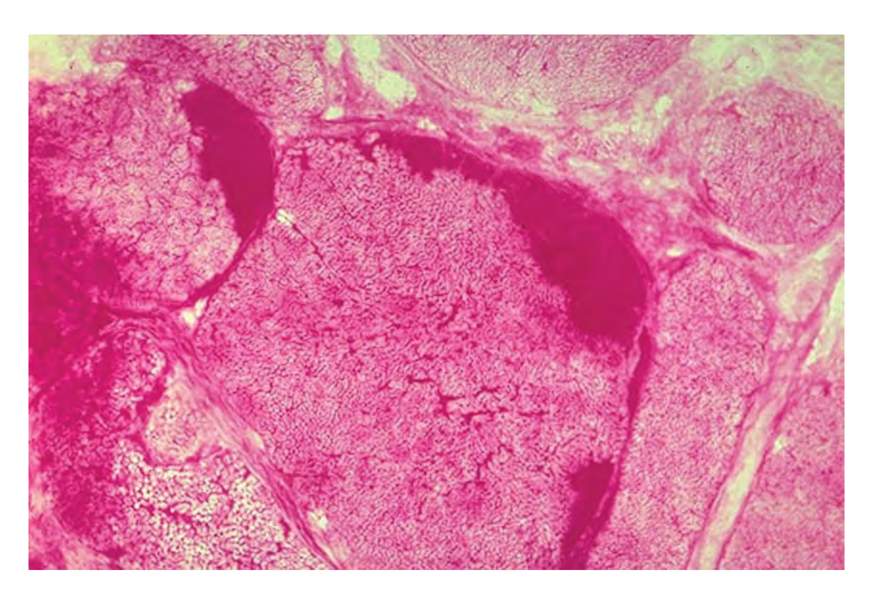


FIGURA 18-30 Enfermedad de McArdle, vista microscópica

Ésta es la glucogenosis (enfermedad por depósito del glucógeno) de tipo 5. El inicio puede ser en la infancia o en la edad adulta. La enzima miofosforilasa (que participa en el metabolismo glucolítico) es deficiente y se deposita glucógeno en exceso en el músculo, como puede comprobarse en este caso con la tinción de PAS, que pone de manifiesto depósitos rojos subsarcolémicos. Esta miopatía produce debilidad muscular, calambres musculares tras el ejercicio, mioglobinuria y falta de la elevación del lactato en sangre tras el ejercicio. Aunque la creatincinasa sérica puede estar elevada, hay poca o ninguna inflamación o degeneración de las fibras musculares.

CAPÍTULO 19



Sistema nervioso central



FIGURA 19-1 Cerebro normal, vista macroscópica

Aquí se muestra la cara superior de un cerebro adulto, con la cisura interhemisférica (◆) entre los hemisferios derecho e izquierdo. Obsérvense el patrón de circunvoluciones y surcos bajo la delgada película de las meninges (la piamadre y la aracnoides; la duramadre, que las recubre, ha sido retirada). Se ven la cisura de Rolando, con la circunvolución precentral (■) (corteza motora) y la circunvolución poscentral (□) (corteza somatestésica). El cerebro adulto normal pesa entre 1.100 y 1.700 g.



FIGURA 19-2 Cerebro normal, vista macroscópica

En esta imagen lateral del cerebro se ven el lóbulo frontal (◀), el lóbulo parietal (▼), el lóbulo temporal (▲), el lóbulo occipital (▶), el cerebelo (×) y el tronco del encéfalo (+). Obsérvese la cisura de Silvio (◆), que separa los lóbulos frontal y temporal.

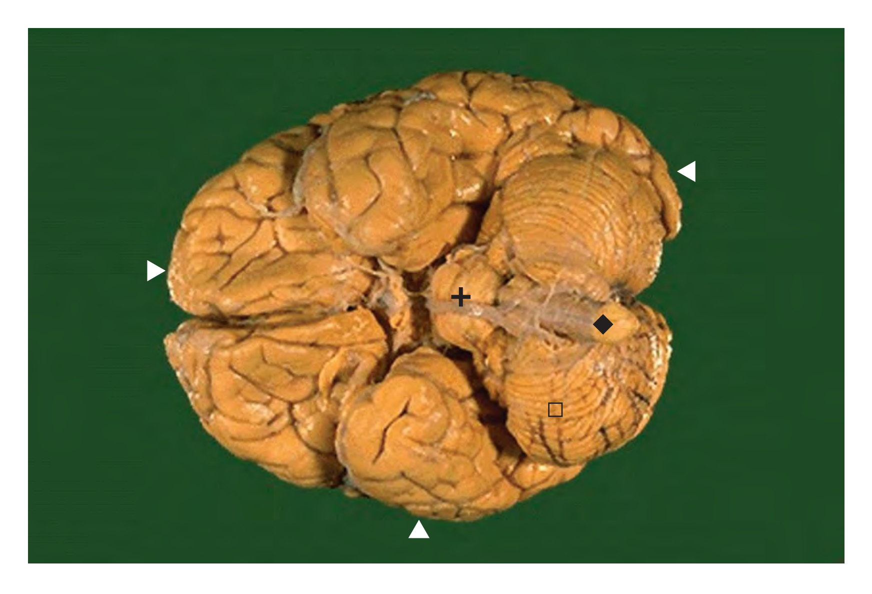


FIGURA 19-3 Cerebro normal, vista macroscópica

En la base del cerebro se ven los lóbulos frontales (▶), los lóbulos temporales (▲), la protuberancia (+), el bulbo raquídeo (◆), los hemisferios cerebelosos (□) y los lóbulos occipitales (◀).

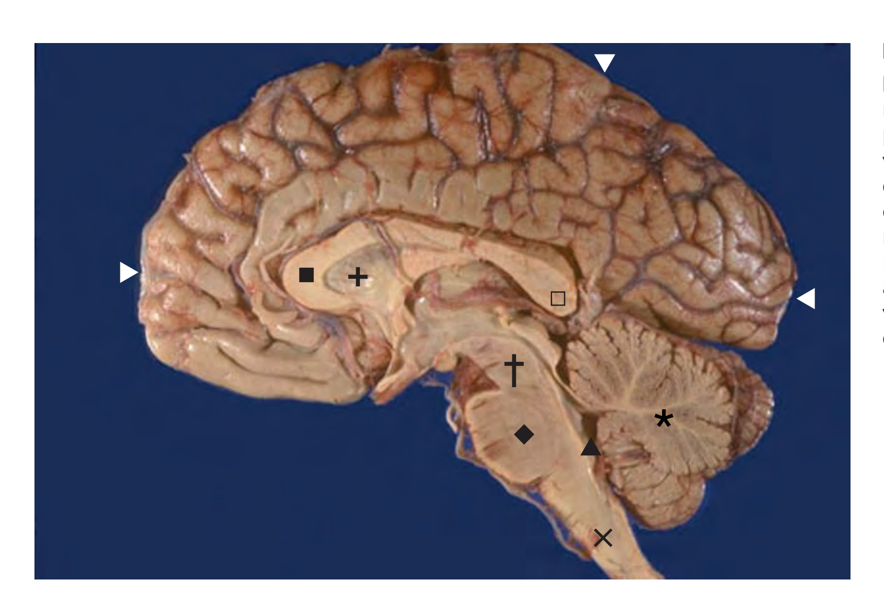


FIGURA 19-4 Cerebro normal, vista macroscópica

En el corte sagital del cerebro, a través de la línea media, se observan el lóbulo frontal (▶), el lóbulo parietal (▼) y el lóbulo occipital (◀). La rodilla (■) y el esplenio (□) del cuerpo calloso se sitúan por encima del tercer ventrículo, al que divide una delgada membrana, el septo pelúcido (+). El mesencéfalo (†), la protuberancia (◆) y el bulbo raquídeo (×) forman el tronco del encéfalo. El acueducto de Silvio conecta el tercer y el cuarto ventrículos (▲). El cuarto ventrículo se halla bajo el cerebelo (*) y por encima del bulbo raquídeo.

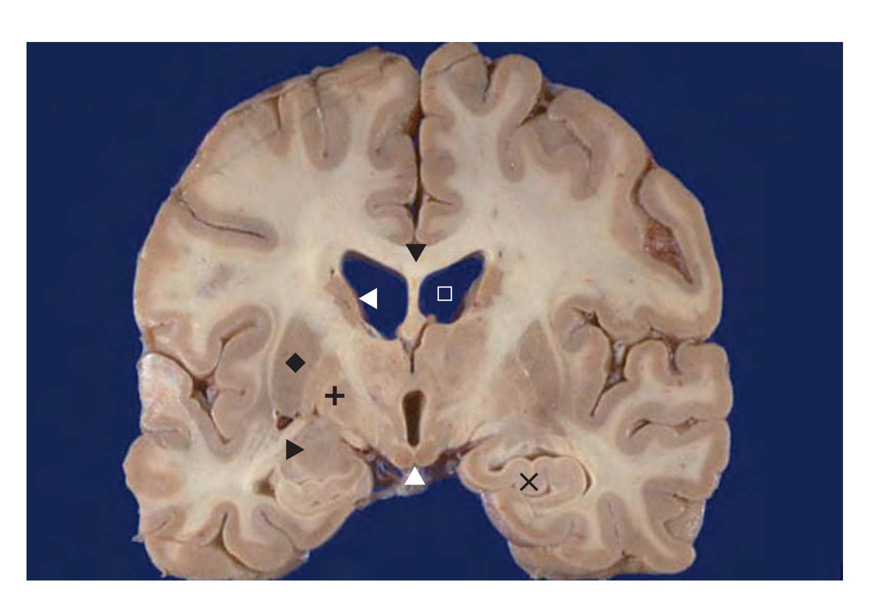


FIGURA 19-5 Cerebro normal, vista macroscópica

En este corte coronal del centro del cerebro se observan los cuerpos mamilares (▲), el *globus pallidus* (+), el putamen (◆), el núcleo caudado (◀), los ventrículos laterales (■), el cuerpo calloso (▼) y el hipocampo (×). Este corte no es completamente simétrico (como es el caso en muchas TC y RM), de modo que la amígdala (▶) aparece sólo en un lado.

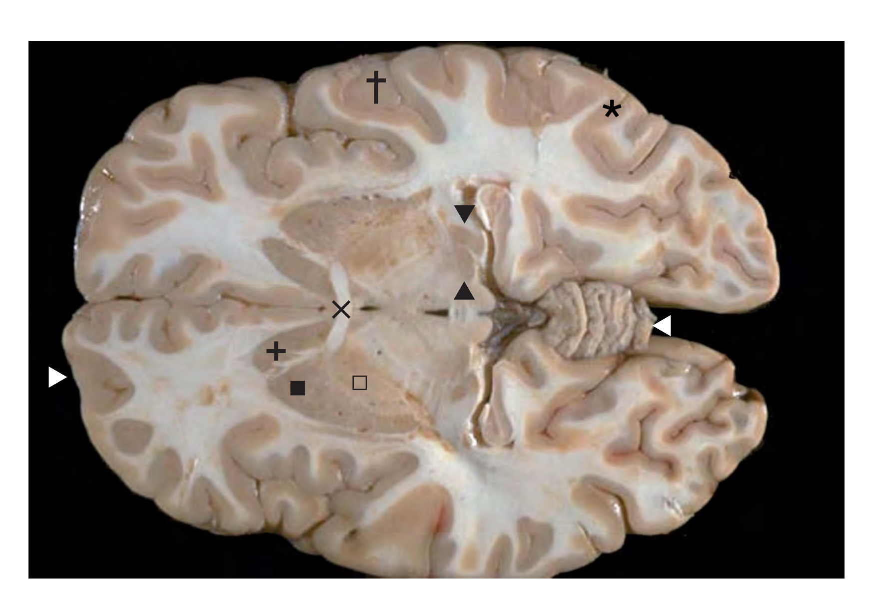


FIGURA 19-6 Cerebro normal, vista macroscópica

En este corte axial (transversal) del cerebro se observan el lóbulo frontal (▶), el núcleo caudado (+), la comisura anterior (×), el putamen (■), el *globus pallidus* (□), los núcleos geniculados medial (▲) y lateral (▼), el lóbulo temporal (†), el lóbulo parietal (*) y el vermis anterior (◀) del cerebelo.

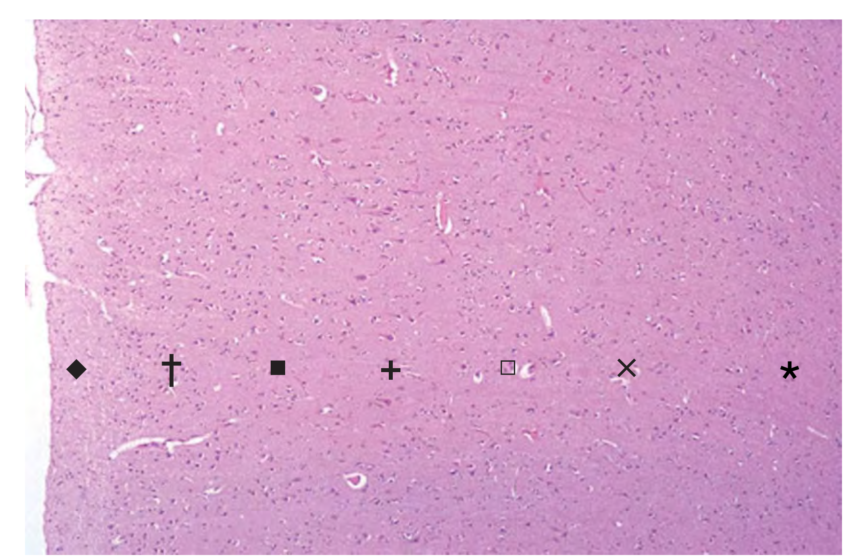


FIGURA 19-7 Cerebro normal, vista microscópica

El neocórtex (sustancia gris) de los hemisferios cerebrales tiene seis capas que son indistintas desde el punto de vista microscópico con la tinción de hematoxilina-eosina. Bajo la pía-aracnoides, en el extremo izquierdo, se encuentra la capa molecular (◆), con una disposición horizontal de las neuronas. A continuación se sitúa la capa granular externa (†), que contiene pequeñas neuronas granulares. Tras ella está la capa piramidal externa (■), con neuronas piramidales de mediano tamaño. Bajo la anterior se halla la capa granular interna (+), con neuronas granulares de mayor tamaño. Bajo la misma se encuentra la capa piramidal interna (□), de neuronas piramidales de gran tamaño. La capa cortical más interna es la polimorfa (×), que carece de células piramidales. Bajo la corteza está la sustancia blanca (*).



FIGURA 19-8 Cerebro normal, vista microscópica

Aquí se muestra, a bajo aumento, el aspecto normal del hipocampo. El hipocampo («paleocórtex») tiene tres capas.

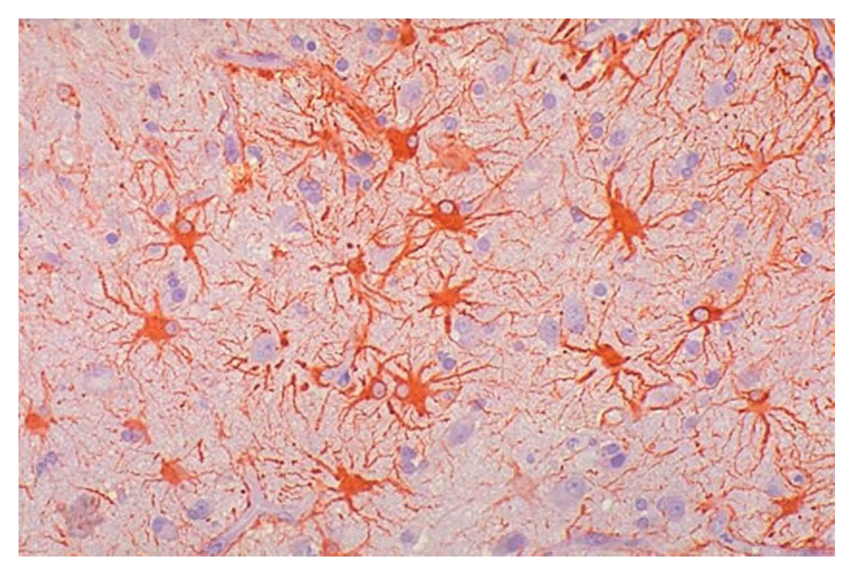


FIGURA 19-9 Cerebro normal, vista microscópica

Esta tinción inmunohistoquímica para el filamento intermedio conocido como *proteína glial fibrilar ácida* (GFAP) resalta los astrocitos, con sus procesos prominentes que se extienden entre las neuronas. Algunos procesos se dirigen a la piamadre o rodean a los capilares para formar, junto con las células endoteliales y los pericitos, la barrera hematoencefálica, que es una barrera de difusión que impide el paso de la mayoría de los compuestos desde la sangre hasta el cerebro. Los pericitos rodean a las células endoteliales, proporcionando soporte estructural y ayudando a controlar la circulación de la sangre. Las uniones íntimas entre las células endoteliales forman la barrera de difusión selectiva. Los procesos astrocitarios, estrechamente adheridos a los pequeños vasos, ayudan en la inducción y mantenimiento de la barrera proporcionada por las uniones íntimas.



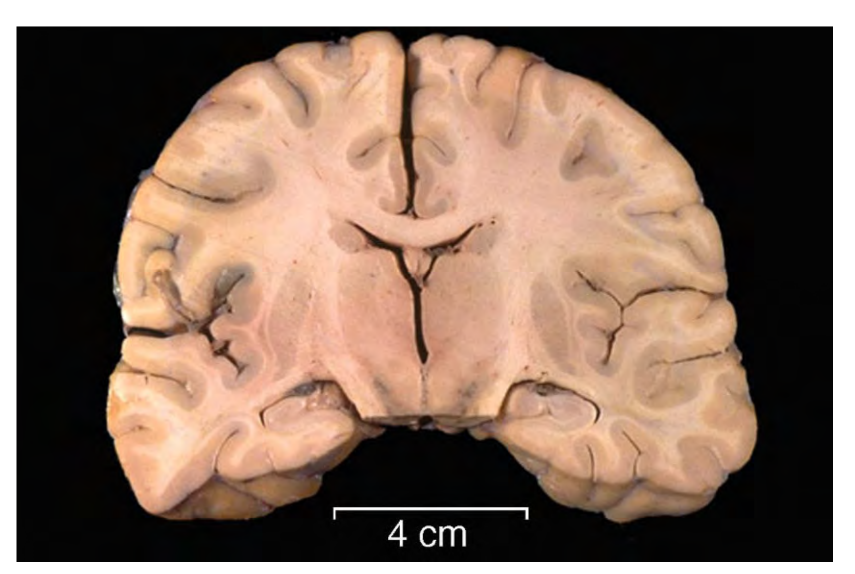


FIGURA 19-10 Edema cerebral, vista macroscópica

En este corte coronal del cerebro se observa que los ventrículos laterales están muy comprimidos y las circunvoluciones, muy aplanadas, como consecuencia de la presencia de edema cerebral bilateral. Este paciente estaba escalando la cima de una montaña de 5.000 m de altura e ignoró la advertencia de una cefalea persistente. La hipoxia provoca daño endotelial y se produce edema intracelular (edema citotóxico). En cambio, el edema vasogénico se produce por la alteración de la barrera hematoencefálica debida a inflamación o neoplasia. En cualquier caso, el edema aumenta la presión intracraneal, provocando la hernia. En condiciones normales, la presión intracraneal es menor de 200 mmH_2O.

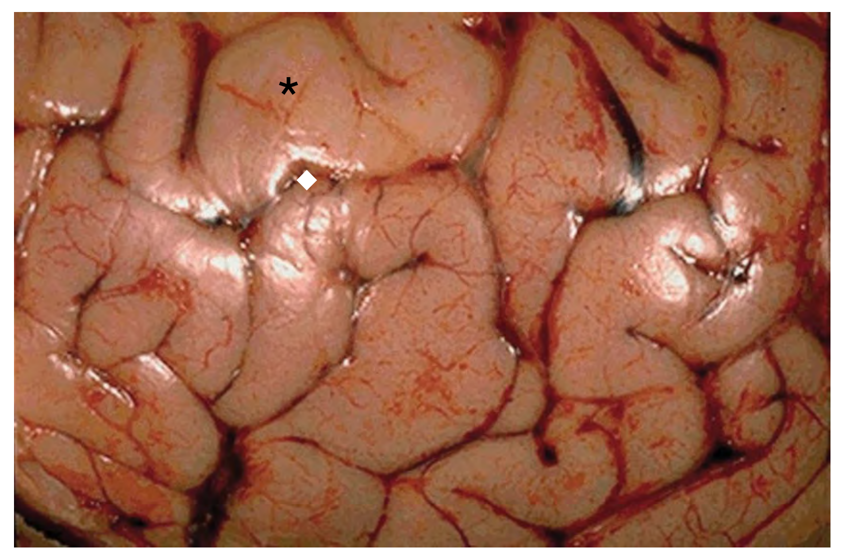


FIGURA 19-11 Edema cerebral, vista macroscópica

En el edema cerebral, el parénquima situado bajo las meninges pone de manifiesto circunvoluciones ensanchadas y aplanadas (*) y surcos estrechados (◆). Cuando la barrera hematoencefálica se altera por inflamación o neoplasias, se produce edema vasogénico por la filtración de líquido a los espacios intracelulares. La isquemia produce edema citotóxico por lesión celular directa y aumento del líquido intracelular. Estos dos procesos pueden ser localizados. Cuando hay edema extenso suelen estar presentes ambos patrones.

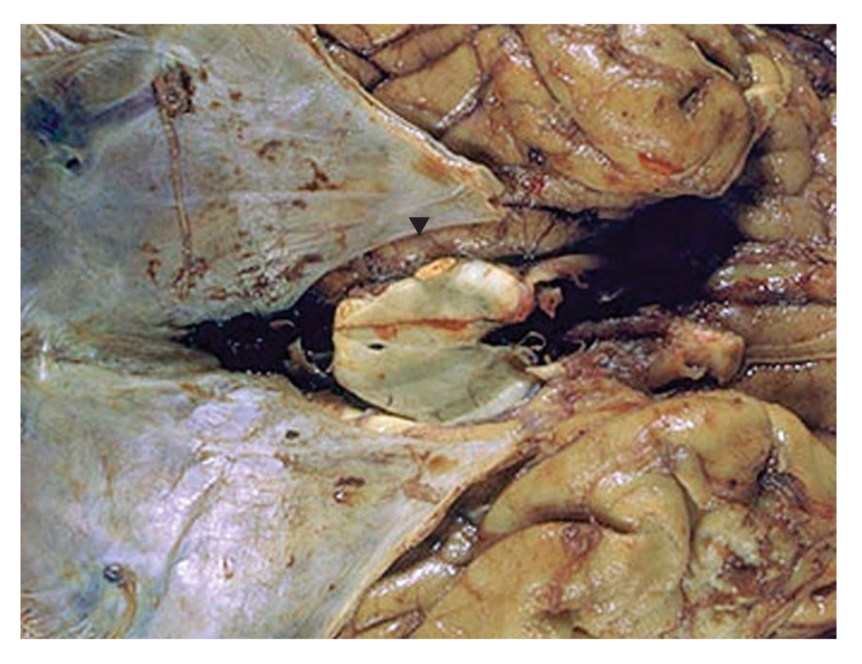


FIGURA 19-12 Hernia, vista macroscópica

En este cerebro se observa la hernia del lóbulo temporal medial (uncus). El tejido del lóbulo temporal medial ha sido empujado hacia abajo, más allá de la tienda del cerebelo (▼), y se ha introducido en la fosa posterior. Esto puede deberse a un efecto de masa o a edema cerebral homolateral. Obsérvese la compresión secundaria del lado izquierdo del mesencéfalo.



FIGURA 19-13 Hernia con hemorragia de Duret, vista macroscópica

La hernia del lóbulo temporal medial (uncus) ha causado hemorragia de la protuberancia, conocida como *hemorragia de Duret*. Este tipo de hemorragia del tronco del encéfalo se produce cuando el tejido herniado empuja al tronco del encéfalo más hacia abajo en la fosa posterior y distiende y desgarra los vasos perforantes de la protuberancia y el mesencéfalo. Obsérvese la muesca profunda en el lóbulo temporal medial (uncus) derecho, causada por la presión contra la tienda del cerebelo. Cuando el grado de hernia es pronunciado, se puede producir hemiparesia del mismo lado de la hernia, por compresión del pedúnculo cerebral contralateral.

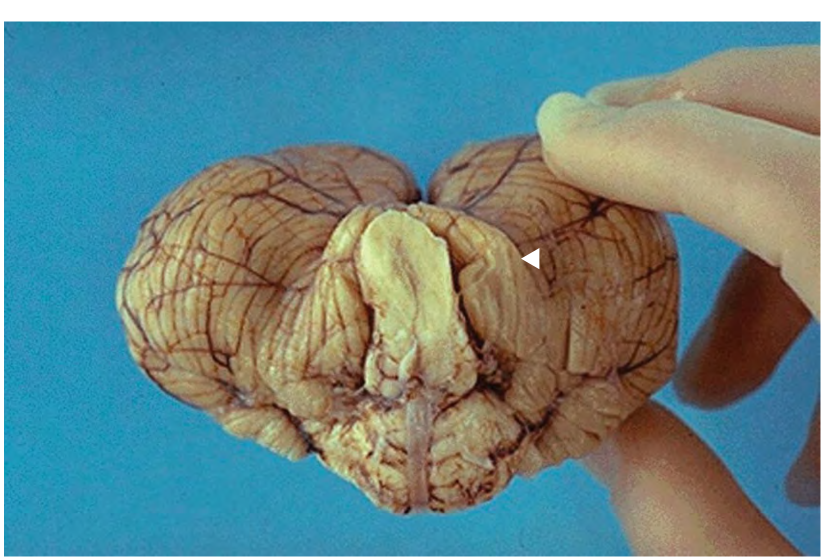


FIGURA 19-14 Hernia de las amígdalas cerebelosas, vista macroscópica

El edema cerebral agudo supratentorial o de la fosa posterior puede hacer que el contenido de la fosa posterior se desplace hacia el gran agujero occipital, produciéndose la hernia de las amígdalas cerebelosas a través de dicho orificio. Obsérvese la forma cónica de las amígdalas cerebelosas (◀) alrededor del bulbo raquídeo. La compresión del bulbo raquídeo afecta a los centros del tronco del encéfalo que controlan la respiración y la actividad cardíaca, provocando la muerte.

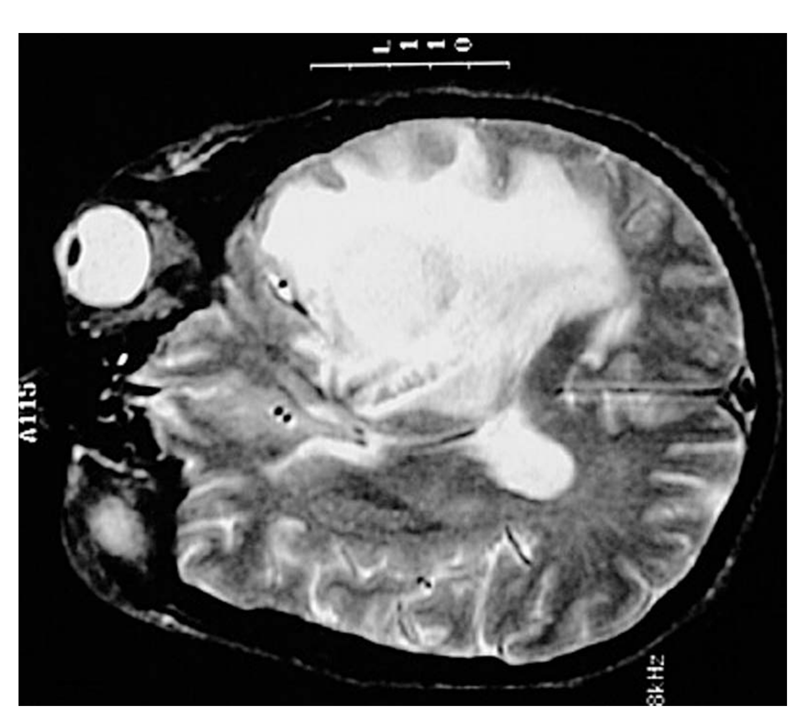


FIGURA 19-15 Edema cerebral, resonancia magnética

Aquí se ve un absceso con inflamación que compromete la barrera hematoencefálica y produce edema circundante que tiene un aspecto brillante en esta RM axial en T2 del cerebro a nivel de las órbitas. Obsérvese que el líquido tiene un aspecto brillante, como en el globo ocular y en los ventrículos laterales comprimidos por el efecto de masa del edema, con desviación de la línea hacia la derecha. El tejido cerebral, con edema, también tiene un aspecto brillante. El edema es más pronunciado en la sustancia blanca.

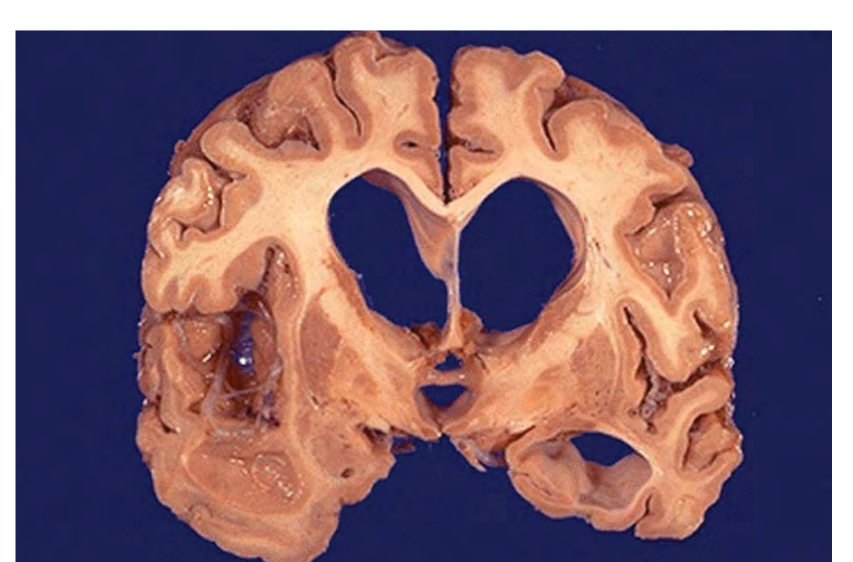


FIGURA 19-16 Hidrocefalia, vista macroscópica

Obsérvese la dilatación pronunciada de estos ventrículos cerebrales con hidrocefalia. La hidrocefalia puede deberse a la falta de absorción del líquido cefalorraquídeo (LCR), y entonces se denomina *hidrocefalia comunicante*, o a la obstrucción de la circulación del LCR, y entonces se llama *hidrocefalia no comunicante*. La hidrocefalia puede ser una complicación a largo plazo de la infección, como en una meningitis basilar que al causar fibrosis obstruya la circulación del LCR a través de los agujeros de Luschka y Magendie. La inflamación con fibrosis de las granulaciones aracnoideas de la convexidad puede disminuir la absorción del LCR.

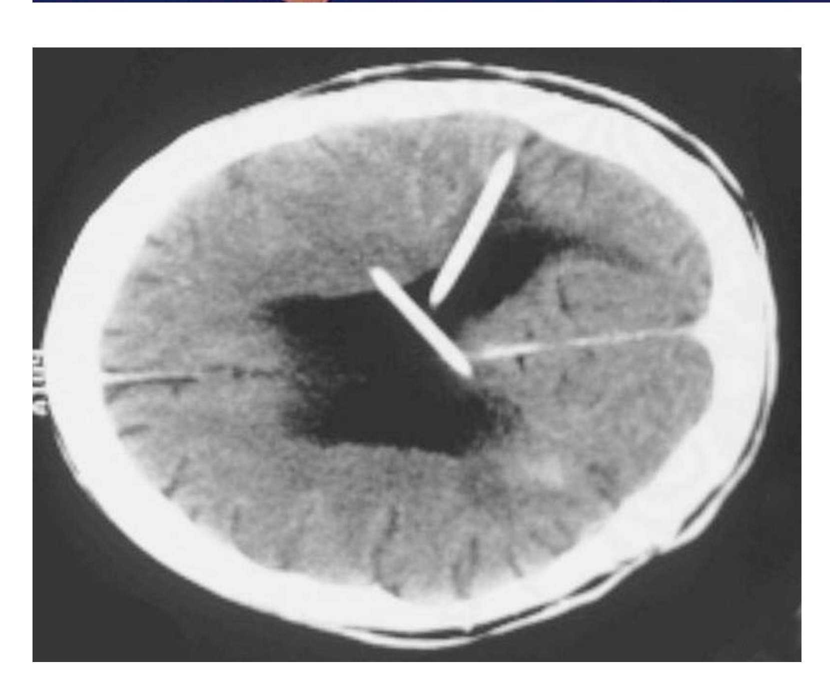


FIGURA 19-17 Hidrocefalia, tomografía computarizada

En este corte axial de un paciente con hidrocefalia se ven los ventrículos laterales aumentados de tamaño. Se han colocado dos derivaciones (líneas brillantes) para tratar el proceso. Las derivaciones ventriculares para aliviar la hidrocefalia pueden colocarse de forma aguda o de forma permanente, con desviación del líquido al peritoneo, donde es reabsorbido y reciclado. En condiciones normales, los plexos coroideos producen aproximadamente entre 0,5 y 1,5 l de LCR al día. El LCR es un ultrafiltrado de plasma que tiene una función de amortiguador de los golpes al cerebro. El LCR circula a través de los ventrículos y el canal central de la médula. En todo momento el sistema ventricular contiene 150 ml de LCR. En condiciones normales, el LCR se reabsorbe en las granulaciones aracnoideas de la convexidad cerebral.

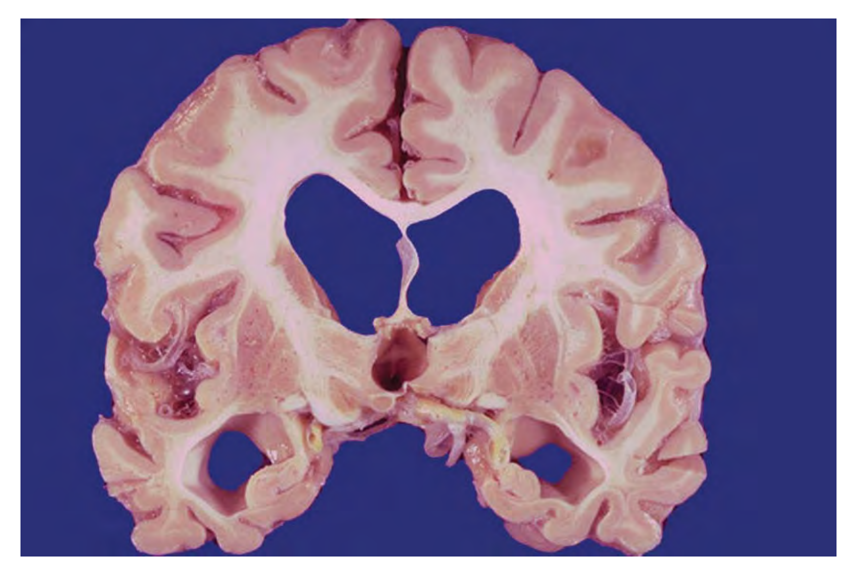


FIGURA 19-18 Hidrocefalia *ex vacuo*, vista macroscópica

El proceso conocido como hidrocefalia *ex vacuo* es secundario a la pérdida de una cantidad de parénquima cerebral (como en la atrofia) suficiente como para provocar la dilatación compensatoria de los ventrículos. Este corte coronal pone de manifiesto un grado moderado de atrofia cerebral, que es más pronunciada en los lóbulos temporales. Las cisuras de Silvio están ensanchadas. Obsérvese la dilatación moderada de los ventrículos cerebrales, incluyendo las astas temporales, secundaria a la pérdida de parénquima. No hay anomalías intrínsecas de la producción, circulación o absorción del LCR. Este paciente tenía enfermedad de Alzheimer, que produjo la atrofia cerebral.





FIGURA 19-19 Anencefalia, vista macroscópica

La forma más llamativa de defecto del tubo neural (DTN) es la anencefalia. Este proceso se produce cuando hay una malformación del extremo anterior del tubo neural, y hay ausencia de la bóveda craneana fetal. El cerebro desprotegido, expuesto al líquido amniótico, no se desarrolla. Parece que hay exoftalmos, debido a la falta de frente para perspectiva. El tejido rojizo en la base del cerebro es el área cerebrovasculosa, consistente en una masa desorganizada de tejido glial, meníngeo y vascular. Puede permanecer respetada una pequeña cantidad de tejido del tronco del encéfalo, lo que explicaría que algunos casos puedan sobrevivir durante un corto período tras el nacimiento. El defecto abierto predispone a la infección. El suplemento de la dieta materna con folato antes del embarazo y durante la primera parte del mismo reduce el riesgo de DTN, que afecta de 1 a 5 de cada 1.000 nacidos vivos.

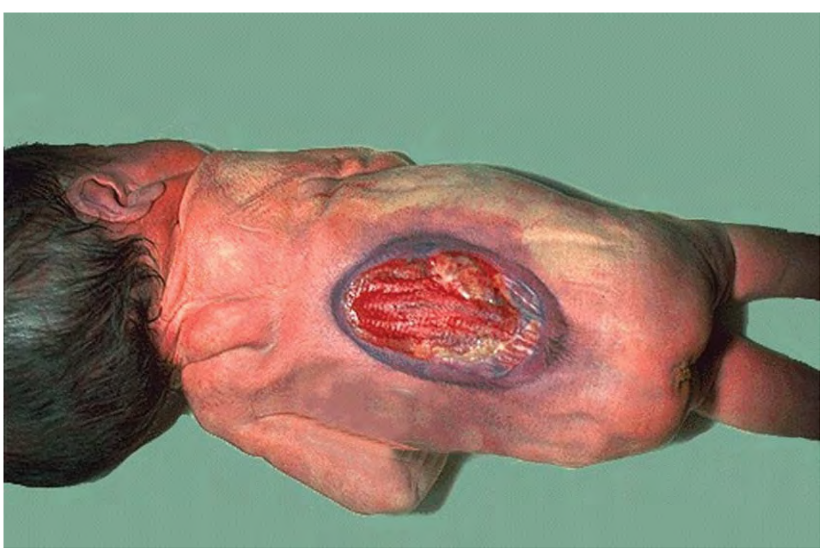


FIGURA 19-20 Meningomielocele, vista macroscópica

Los DTN son una de las anomalías congénitas más frecuentes. Estos defectos se producen por el cierre inapropiado del tubo neural en el embrión. El defecto mínimo se llama espina bífida, en la que no se forma completamente el arco posterior del cuerpo vertebral, pero el defecto no está abierto a la piel. Entre los DTN abiertos, con falta de recubrimiento cutáneo, se cuenta el meningocele, en el que tan sólo las meninges sobresalen a través del defecto. El meningomielocele que se ve aquí es lo suficientemente grande para permitir que las meninges y una porción de la médula espinal sobresalgan a través del defecto. Los defectos abiertos predisponen a la infección del SNC. Estos defectos pueden sospecharse prenatalmente mediante la determinación de laboratorio de una elevación de la α-fetoproteína en el suero de la madre.

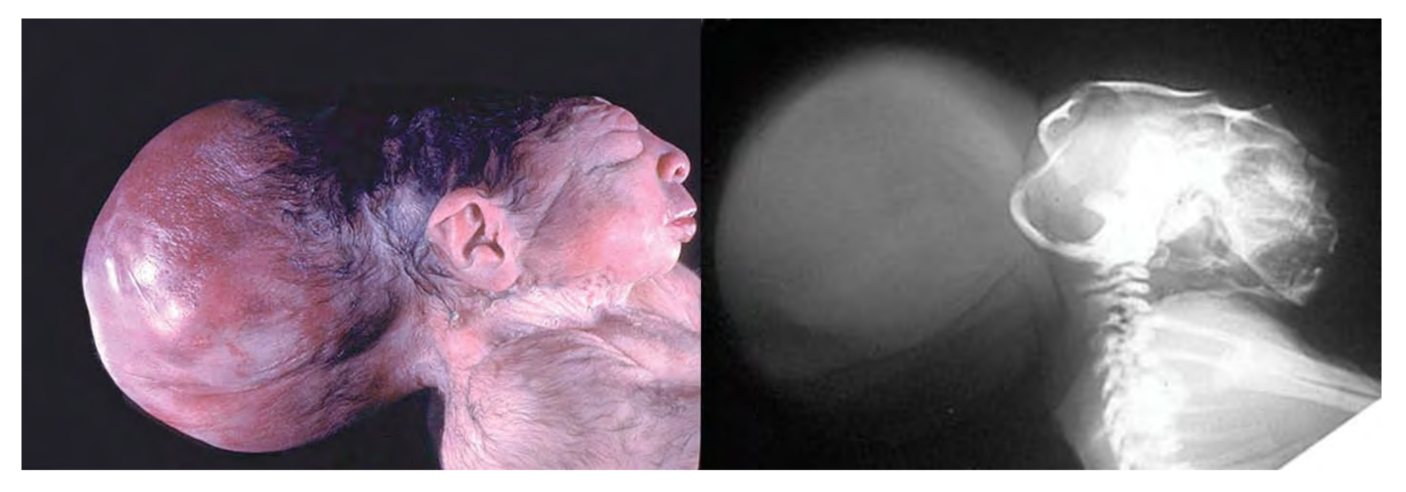


FIGURA 19-21 Encefalocele, vista macroscópica

Aquí se muestra un encefalocele occipital, con tejido cerebral que sobresale a través de un defecto del cráneo posterior que está recubierto de piel. Está presente la bóveda craneana, pero se encuentra aplanada debido a que hay menos tejido cerebral en el interior de la cavidad.





FIGURA 19-22 Raquisquisis, vista macroscópica

La forma más frecuente de DTN es la falta de cierre del tubo neural posterior (caudal) que produce disrafia espinal, o espina bífida. Este proceso puede no ser grave, limitándose la ausencia a sólo una porción de los arcos vertebrales (espina bífida oculta) y habiendo un revestimiento cutáneo en el que se evidencia un hoyuelo que puede contener un mechón de pelo en la zona del defecto. Aquí se muestra una forma más grave, conocida como *raquisquisis*, con un gran defecto abierto que afecta a las vértebras torácicas superiores y cervicales y el hueso occipital. Puesto que la bóveda craneana también parece estar ausente, la mejor denominación de este proceso es *craneorraquisquisis*.

FIGURA 19-23 Exencefalia, vista macroscópica

Ésta es la forma más rara de DTN, conocida como *exencefalia*. Obsérvese la ausencia de la bóveda craneana, pero la presencia de tejido cerebral recubierto por meninges. En este proceso puede estar ausente toda o parte de la cavidad craneal, pero aún hay tejido suficiente recubriendo el cerebro como para permitir su desarrollo intrauterino. La exencefalia es más probable que se produzca en conjunción con una alteración precoz de la secuencia amniótica, o complejo de extremidades y pared abdominal, a menudo con bridas amnióticas recubriendo la cabeza.



FIGURA 19-24 Iniencefalia, vista macroscópica

Esta variación de DTN, conocida como *iniencefalia*, se produce por la falta de formación de los huesos occipitales, junto con un cuello corto y un defecto de la médula espinal superior. La cabeza está inclinada hacia atrás (lo que da la apelación de «observador de las estrellas» a los que padecen este raro proceso). La iniencefalia suele acompañarse de encefalocele o raquisquisis. En cualquier forma de DTN, la cantidad de tejido del SNC que no se forma o es afectado de forma secundaria por una infección o un traumatismo determina el grado del déficit neurológico, incluyendo las pérdidas motoras y sensitivas. Pueden perderse las funciones del intestino y de la vejiga urinaria. Los DTN altos con afectación de la médula pueden producir tetraplejía, mientras que los de las regiones torácica o lumbar pueden producir paraplejía.

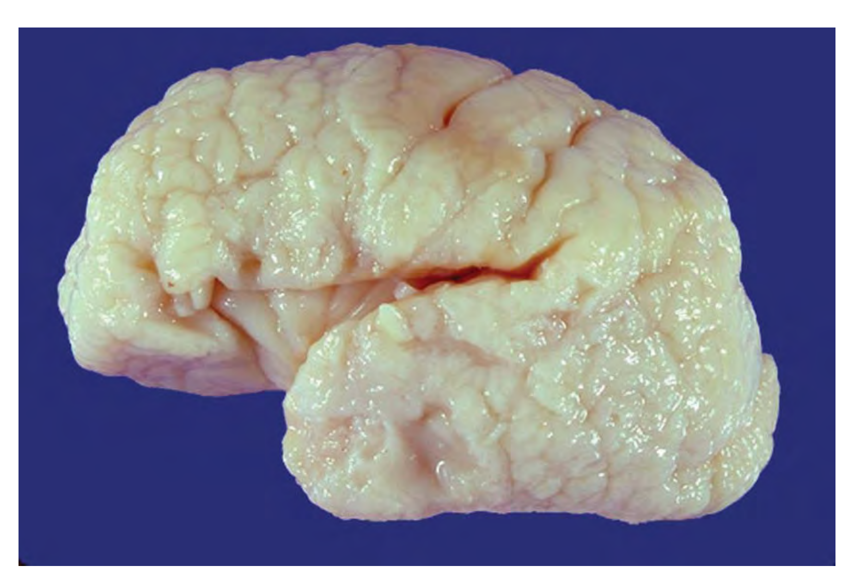


FIGURA 19-25 Polimicrogiria, vista macroscópica

La anomalía del desarrollo presente en este cerebro de recién nacido visto por la cara lateral izquierda, con pérdida del dibujo normal de las circunvoluciones hemisféricas, se denomina *polimicrogiria*. Obsérvense las numerosas protuberancias pequeñas en las circunvoluciones de la cara lateral del hemisferio izquierdo. Desde el punto de vista microscópico, las circunvoluciones no se encuentran separadas por surcos. En esta anomalía, las circunvoluciones se hallan fusionadas de forma anormal, con atrapamiento de tejido meníngeo y no hay más de cuatro capas de neocórtex, en lugar de las seis capas habituales.

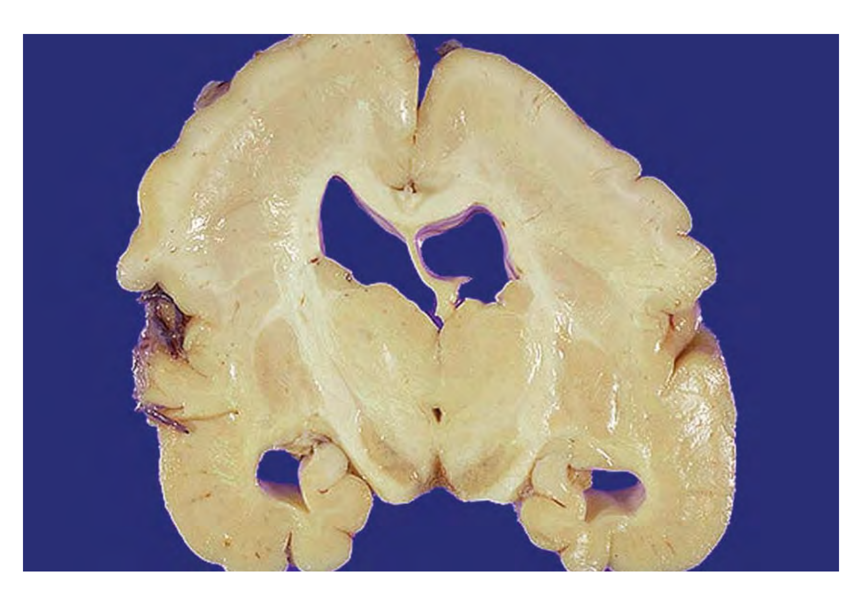


FIGURA 19-26 Lisencefalia, vista macroscópica

En este corte coronal del cerebro de un niño se observa una disminución importante en el desarrollo de los giros, junto con un engrosamiento pronunciado del córtex cerebral subyacente. Este niño con lisencefalia (agiria) tenía un retraso grave del desarrollo y estaba ingresado en un hospital para enfermos crónicos. Obsérvese que los hipocampos y la sustancia gris profunda parecen normales. En el raro síndrome de Miller-Dieker, caracterizado por agiria, convulsiones y retraso mental, hay una deleción del cromosoma 17p13.3, con pérdida del gen *LIS1*. En el desarrollo normal del cerebro fetal, las circunvoluciones se hacen visibles aproximadamente a las 20 semanas de gestación, de modo que antes de las 20 semanas la lisencefalia se considera normal. A partir de las 20 semanas el desarrollo normal de las circunvoluciones continúa de una forma ordenada durante el resto del embarazo.

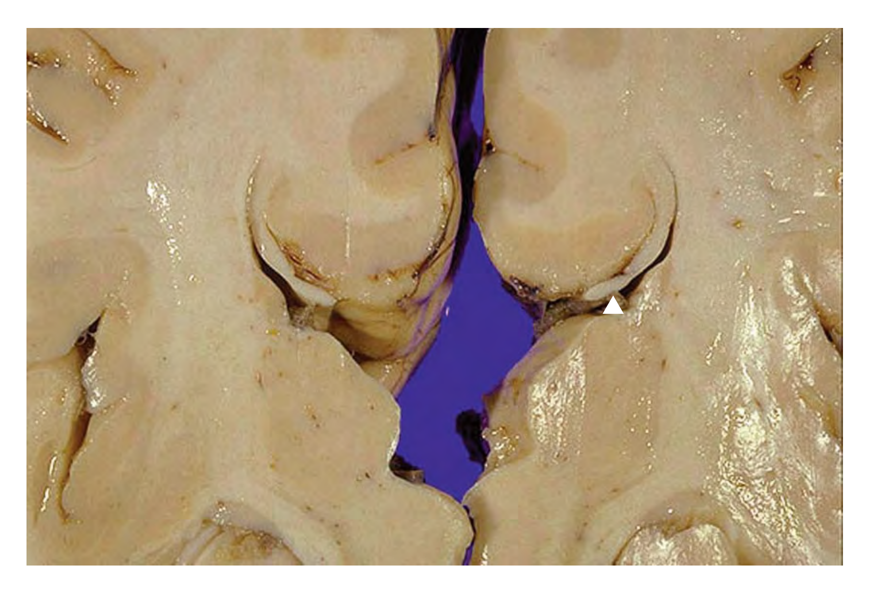


FIGURA 19-27 Agenesia del cuerpo calloso, vista macroscópica

En este corte coronal del cerebro, hay agenesia del cuerpo calloso y tan sólo están presentes los haces de Probst (▲). El haz de Probst es el pequeño haz de fibras que se ve a los lados. El cíngulo se encuentra desplazado hacia abajo de forma bilateral. La agenesia del cuerpo calloso, que es una de las anomalías más frecuentes del SNC, puede ser un fenómeno aislado o asociarse a otras malformaciones. Puede ser completa o parcial. Puede ser completamente asintomática y detectable tan sólo con estudios especializados. La comisura anterior, mucho más pequeña pero más adaptable, puede asumir las funciones del cuerpo calloso ausente.

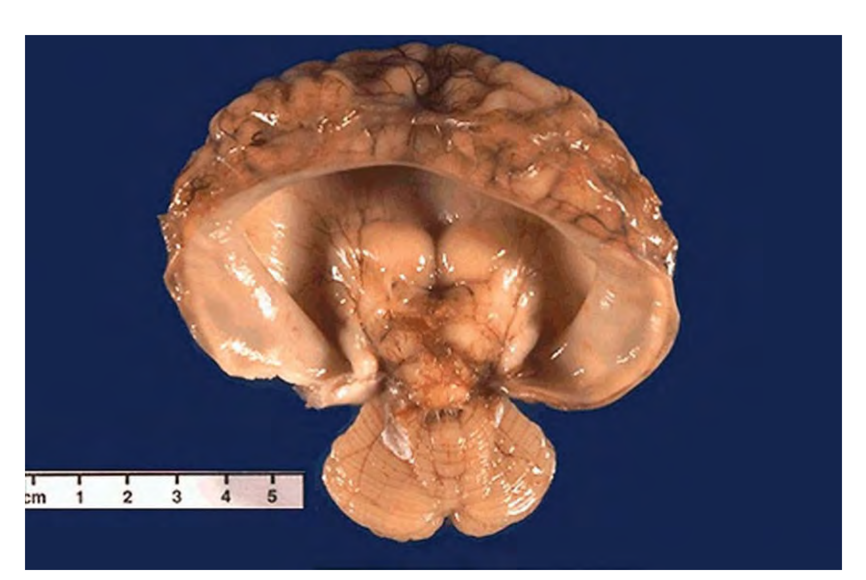


FIGURA 19-28 Holoprosencefalia alobular, vista macroscópica

La holoprosencefalia a menudo se acompaña del desarrollo inadecuado de las estructuras faciales de la línea media, con defectos como el labio leporino, el paladar hendido y la ciclopía. De forma característica, hay una anomalía cromosómica como la trisomía 13. Puede asociarse a la diabetes mellitus u ocurrir de forma esporádica. Algunos casos se asocian a la mutación del gen *sonic hedgehog* humano. La forma «alobular» de la holoprosencefalia que se ve aquí tiene un ventrículo único de gran tamaño y no hay hemisferios cerebrales separados.

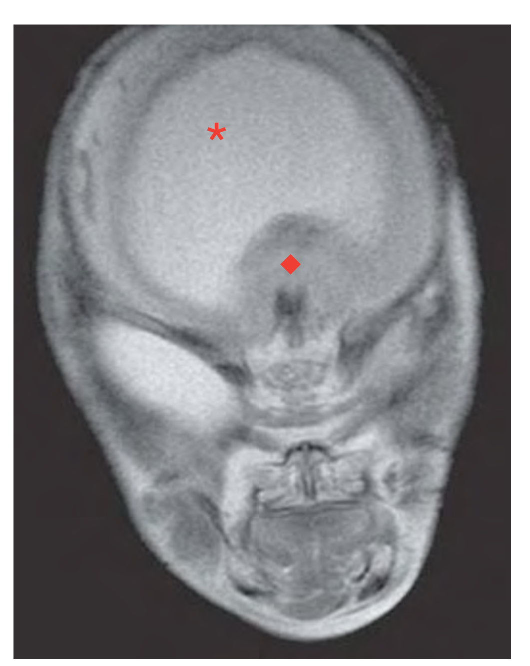


FIGURA 19-29 Holoprosencefalia, resonancia magnética

En esta RM coronal en T1 se observa un ventrículo único (*) con un ribete circundante de córtex pobremente desarrollado y, en la base de este ventrículo anormal, hay fusión de los tálamos (◆). Éstas son las características de la holoprosencefalia alobular. Este proceso se produce por la falta de desarrollo de los dos hemisferios cerebrales a partir del telencéfalo, junto con el desarrollo incompleto del tálamo a partir del diencéfalo. El telencéfalo y el diencéfalo son componentes del prosencéfalo embrionario.

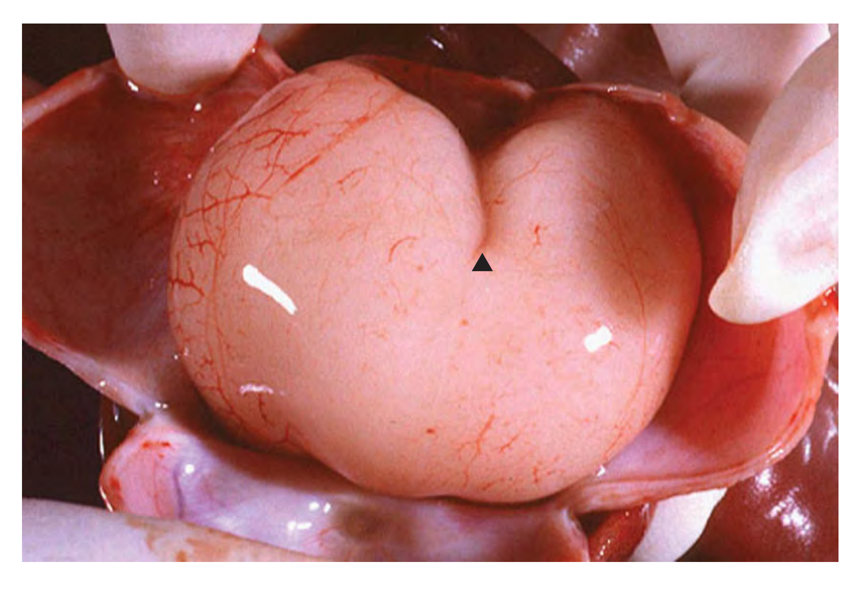


FIGURA 19-30 Holoprosencefalia semilobular, vista macroscópica

En esta imagen de autopsia, el cráneo fetal ha sido abierto para exponer la forma semilobular de holoprosencefalia, así llamada porque hay una pequeña hendidura (▲), que representa el intento de separación de los hemisferios. No hay un patrón apreciable de circunvoluciones porque este feto tenía menos de 20 semanas de gestación y, por tanto, la lisencefalia es apropiada para su edad gestacional. La holoprosencefalia es un proceso grave, con poca o ninguna función cerebral.

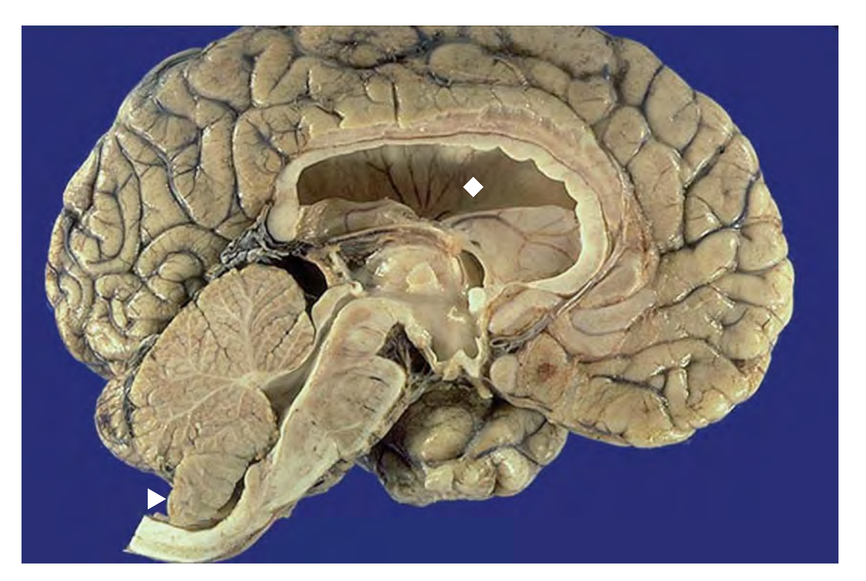


FIGURA 19-31 Malformación de Arnold-Chiari I, vista macroscópica

En este corte sagital se aprecian las amígdalas cerebelosas (▶), herniadas en sentido descendente sobre la médula espinal cervical. Hay hidrocefalia (◆), que probablemente es secundaria a dificultades en la salida del LCR a través de los agujeros de Luschka y Magendie, por la compresión del tejido cerebral en la fosa posterior.



FIGURA 19-32 Malformación de Arnold-Chiari I, resonancia magnética

En este corte sagital de una RM del cerebro se observa la malformación de Arnold-Chiari de tipo I. En esta malformación, la fosa posterior es pequeña y las amígdalas cerebelosas (◀) se hernian a través del gran agujero occipital. Los ventrículos laterales pueden estar aumentados de tamaño. Ésta es la forma más leve de esta malformación y muchos pacientes no tendrán síntomas.

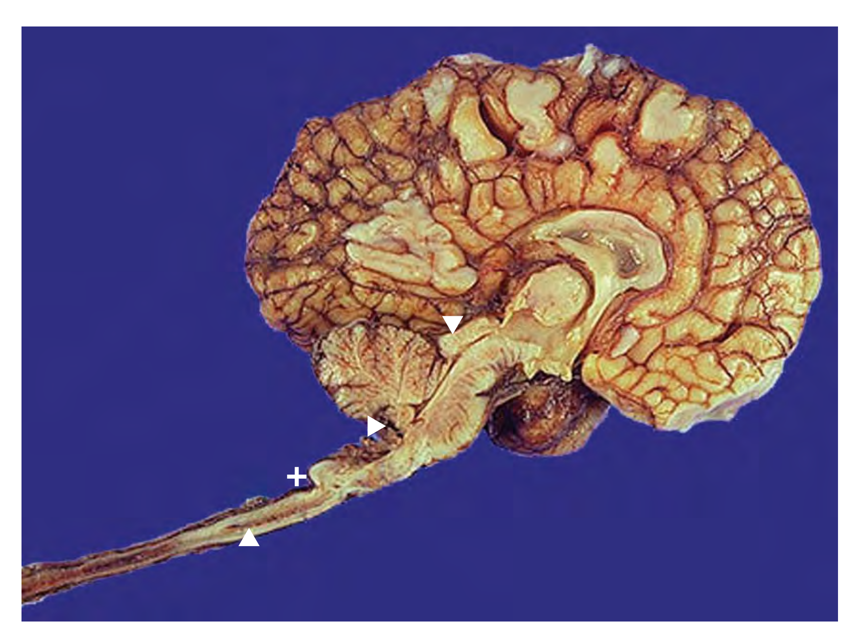


FIGURA 19-33 Malformación de Arnold-Chiari II, vista macroscópica

En la malformación de Arnold-Chiari de tipo II hay también una fosa posterior pequeña, con una hernia de las amígdalas cerebelosas (▶). Esta forma más grave de la formación de Chiari pone de manifiesto ondulamiento (+) del bulbo sobre la médula cervical y también hay una cavidad (siringe) (▲) en la médula cervical. Los tubérculos cuadrigéminos están desplazados hacia arriba (▼) y siempre hay hidrocefalia asociada. La mayoría de los niños afectados por esta anomalía también tienen meningomielocele lumbar.

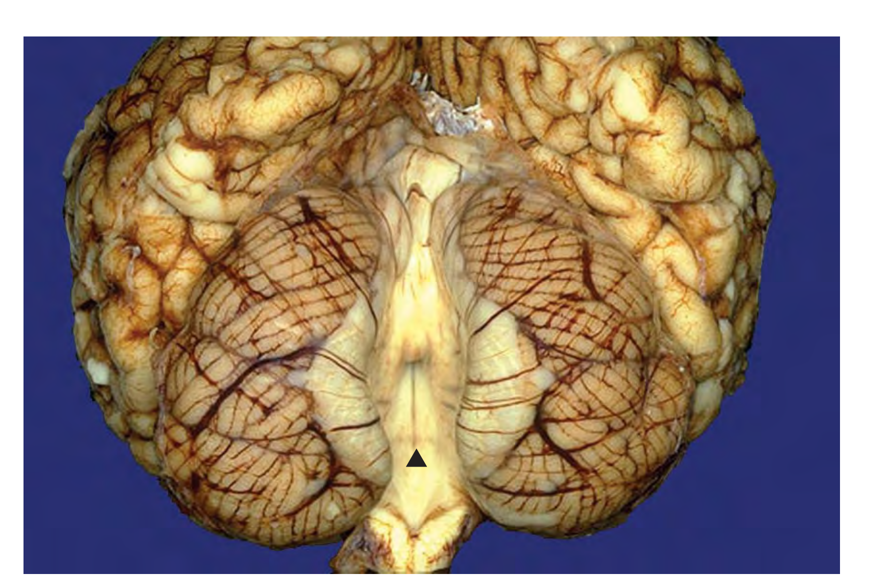


FIGURA 19-34 Malformación de Dandy-Walker, vista macroscópica

En el síndrome de Dandy-Walker hay un agrandamiento de la fosa posterior (que está situada bajo la tienda del cerebelo) junto con agenesia del vermis cerebeloso. Hay reemplazo del vermis por un quiste de la línea media que está revestido de epéndimo y es contiguo con las leptomeninges, formando un cuarto ventrículo sin techo. Aquí se ve el cerebelo con el suelo (▲) del cuarto ventrículo, que se halla expandido. También puede haber displasias de los núcleos del tronco del encéfalo.

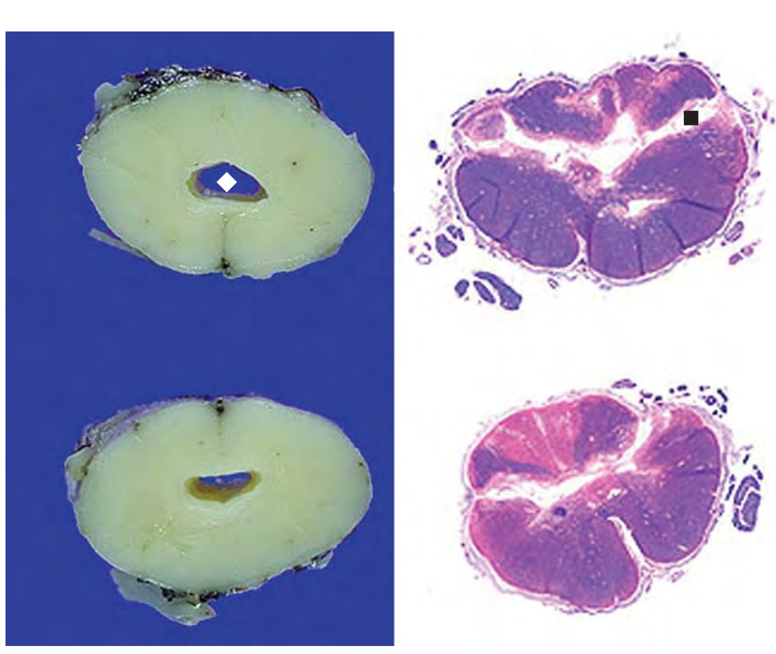


FIGURA 19-35 Hidromielia, vista macroscópica, comparada con la siringomielia, vista microscópica

En la ilustración izquierda, los cortes transversales de la médula espinal ponen de manifiesto una dilatación prominente (◆) del canal central, conocida como *hidromielia*. Esta cavidad se forma más a menudo en la médula cervical y se encuentra revestida de epéndimo. En la siringomielia (ilustración derecha), la médula espinal presenta una cavidad con forma de hendidura (■) que, al interrumpir las fibras nerviosas, produce pérdida de sensibilidad al dolor y a la temperatura. La lesión de la lesión en sentido superior, con afectación del bulbo raquídeo, se denomina *siringobulbia*. Esta lesión se asocia con frecuencia a la malformación de Chiari I. Otras asociaciones son los traumatismos espinales y los tumores intraespinales. Si la cavidad continúa dilatándose, se puede colocar un drenaje que alivie los síntomas.

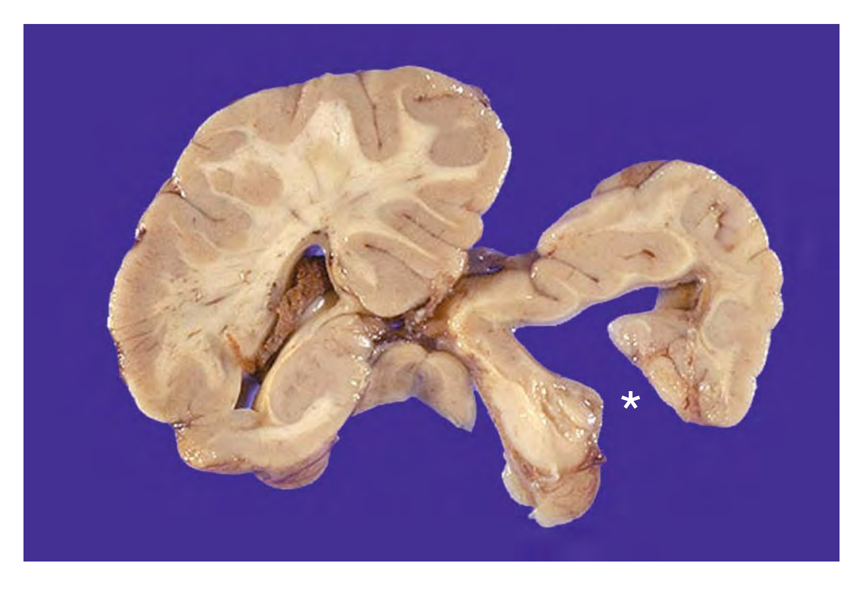


FIGURA 19-36 Porencefalia, vista macroscópica

Aquí se muestra un gran defecto (*) que afecta al hemisferio cerebral izquierdo de un niño. La porencefalia se define como una abertura anormal que atraviesa un hemisferio cerebral y conecta el sistema ventricular con el espacio subaracnoideo. Este proceso puede ser una anomalía del desarrollo o secundario a una agresión, probablemente vascular, que tiene lugar al comienzo de la vida intrauterina, destruye el tejido y produce el defecto.

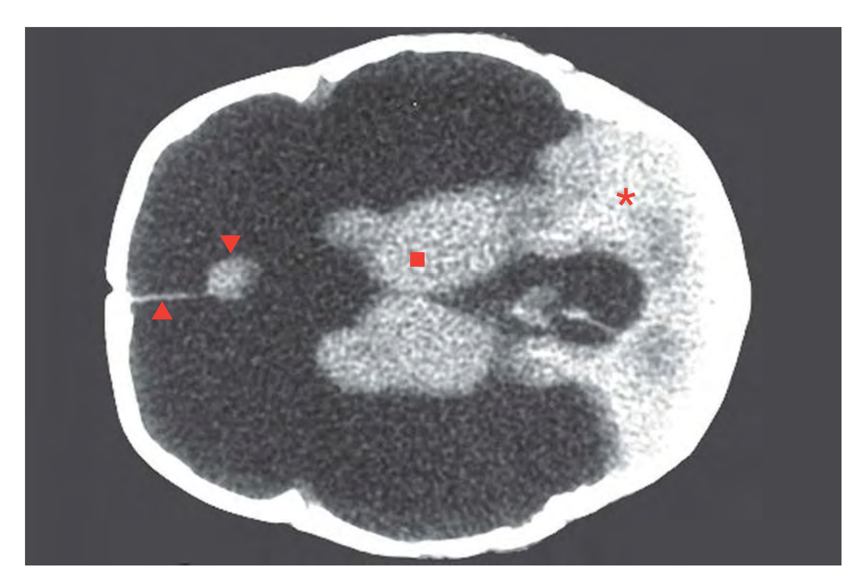


FIGURA 19-37 Hidranencefalia, tomografía computarizada

Todo lo que queda en el compartimiento supratentorial de este cerebro fetal son los ganglios basales (■), los lóbulos occipitales inferiores (*) y un pequeño resto de lóbulo frontal (▼) adyacente a la hoz del cerebro (▲). Esta destrucción de una porción extensa del cerebro es un ejemplo más llamativo de los efectos de una anomalía del desarrollo o una agresión intrauterina. Hay pérdida de la mayor parte de los hemisferios cerebrales, con la formación de un espacio que está lleno de líquido y recubierto por meninges. La lesión imita a la hidrocefalia, pero la cabeza no se encuentra aumentada de tamaño.

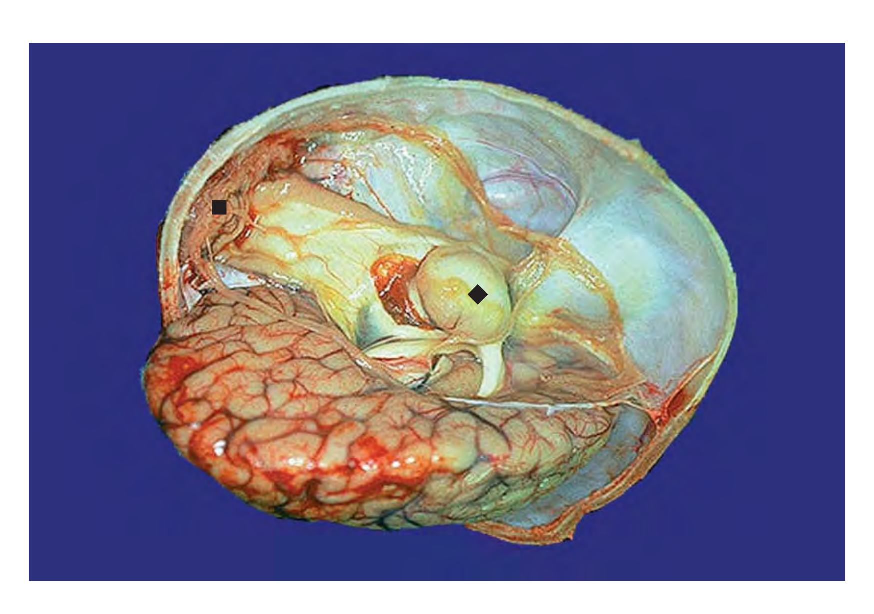


FIGURA 19-38 Hidranencefalia, vista macroscópica

Esta imagen de la autopsia de un niño, con la cavidad craneana abierta por su parte superior, proporciona un ejemplo de hidranencefalia unilateral. La cavidad craneana se halla casi vacía en el lado izquierdo. Hay un pequeño resto del lóbulo occipital izquierdo (■) y un saliente que corresponde a los ganglios basales (◆). El hemisferio cerebral derecho está bien formado.

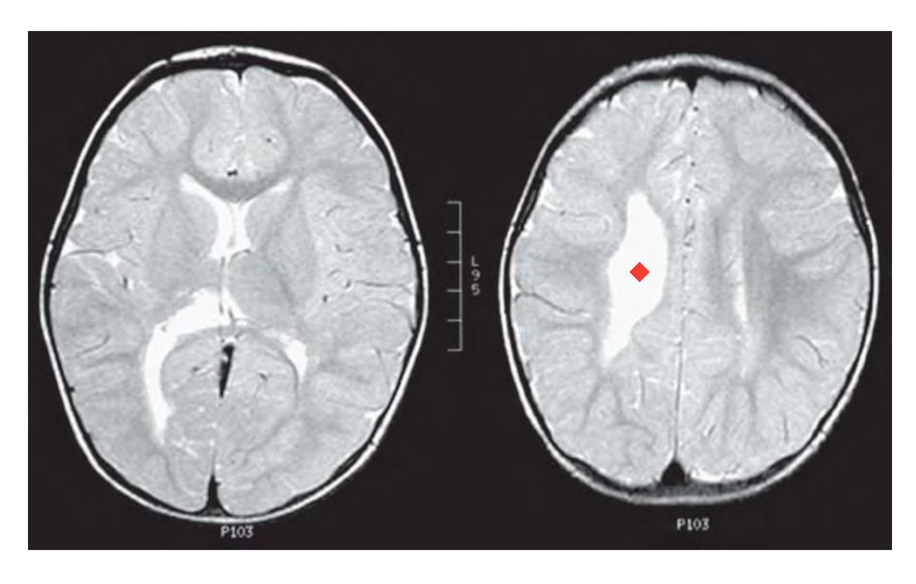


FIGURA 19-39 Parálisis cerebral, RM

La parálisis cerebral es una enfermedad del desarrollo de las funciones motoras que hace su aparición ya en la lactancia o a los comienzos de la niñez. Probablemente es la consecuencia de un accidente vascular, con un infarto localizado, prenatalmente o durante el parto. El acontecimiento causal suele pasar desapercibido, hasta que al inicio del desarrollo se aprecia un problema motor como diplejía espástica o hemiplejía. En este caso, el niño presentaba alteraciones de la motilidad en la parte izquierda del cuerpo, en particular de los músculos extensores. Aquí se ve una pérdida leve de la sustancia blanca, los ganglios basales y el tálamo derechos, con dilatación ventricular *ex vacuo* (◆). La parálisis cerebral no es progresiva y el cerebro del niño tiene una plasticidad sorprendente y la habilidad de formar nuevos circuitos neuronales, minimizando así el déficit.

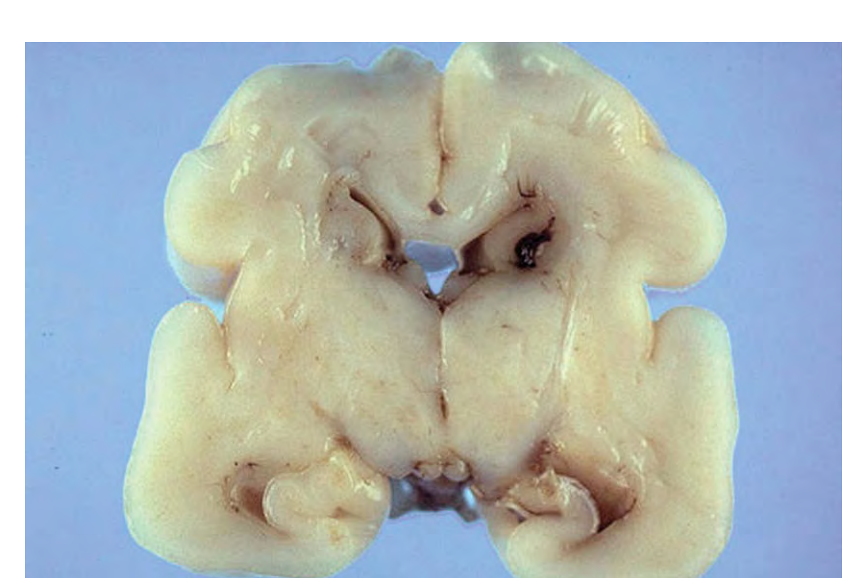


FIGURA 19-40 Hemorragia de la matriz germinal, vista macroscópica

En este corte coronal del cerebro de un lactante prematuro de 25 semanas de edad gestacional se observa una hemorragia de la matriz germinal izquierda, que tuvo lugar poco después del nacimiento. La matriz germinal es un área muy vascularizada, que está localizada en la vecindad del núcleo caudado y el tálamo y es muy sensible a las variaciones de la presión arterial y a la hipoxia. El riesgo de hemorragia es mayor en los prematuros nacidos entre las 22 y las 32 semanas de gestación, con un pico a las 28 semanas de gestación.





FIGURA 19-41 Hemorragia de la matriz germinal, vista microscópica

En este corte transversal de un cerebro fetal se observa una hemorragia subependimaria en la matriz germinal, la cual es azul oscura y muy celular, está compuesta de glía en desarrollo y es adyacente a la cabeza del caudado. Esta hemorragia puede irrumpir en el ventrículo lateral adyacente y dar lugar a una hemorragia intraventricular, que es una complicación muy temida en los prematuros.

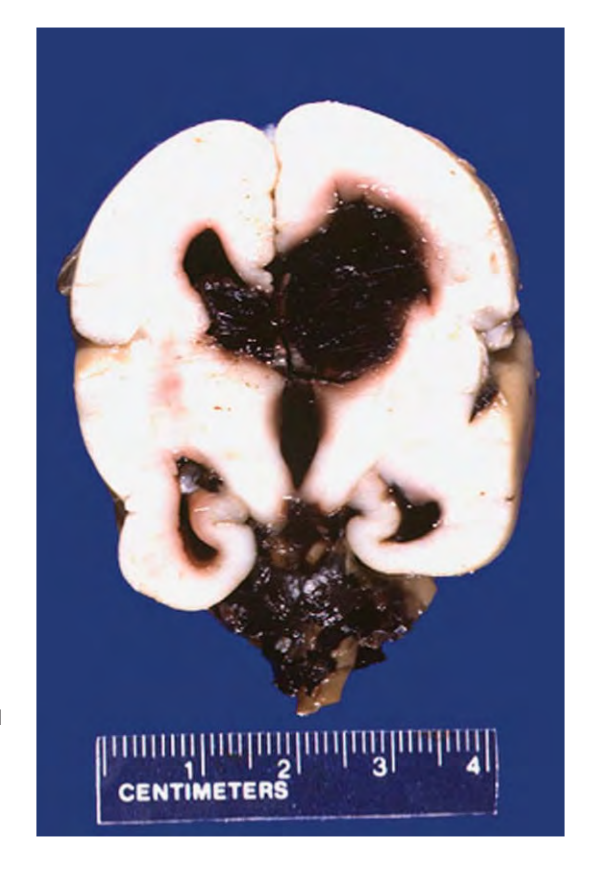


FIGURA 19-42 Hemorragia intraventricular, vista macroscópica

En este corte coronal de un cerebro de recién nacido se observa una gran hemorragia subependimaria que irrumpe en el sistema ventricular y lo dilata. La hemorragia intraventricular puede ser grave, como se muestra en este caso, con sangre que llena y distiende los ventrículos laterales y se extiende al parénquima cerebral, al tercer ventrículo y al espacio subaracnoideo. El pronóstico de una hemorragia tan extensa es desalentador. Si el lactante sobrevive, la resolución de la hemorragia, con cicatrización, puede producir hidrocefalia obstructiva.

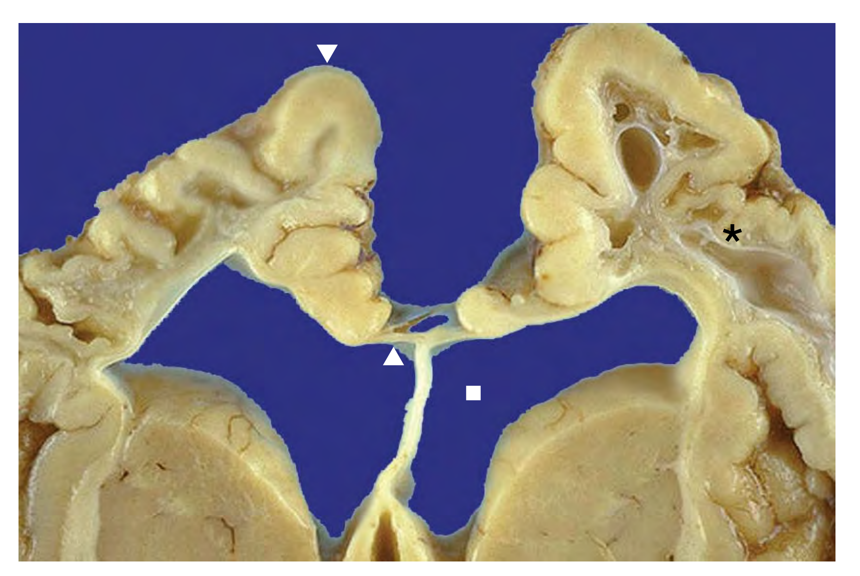


FIGURA 19-43 Leucomalacia, vista macroscópica

Aquí se muestra el cerebro de un niño con leucomalacia grave, en la cual la sustancia blanca se ha quistificado y ha disminuido mucho de tamaño (*). Obsérvese que el cuerpo calloso (▲) se ha convertido en una delgada banda de tejido y hay una pronunciada dilatación *ex vacuo* de los ventrículos (■), por pérdida de parénquima hemisférico. La sustancia gris (▼) parece estar mejor preservada, aunque también hay pérdida de la misma. Los pacientes afectados suelen haber sufrido un episodio de anoxia en relación con el nacimiento y presentan alteraciones neurológicas graves. En la leucomalacia periventricular puede haber evidencia radiográfica de calcificaciones distróficas brillantes, además de la necrosis.

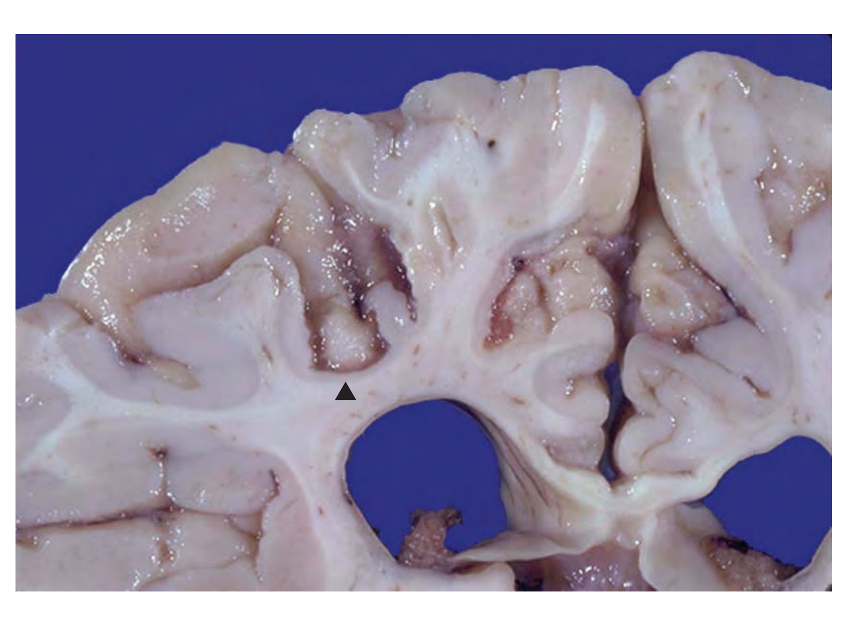


FIGURA 19-44 Ulegiria, vista macroscópica

Obsérvese, en este cerebro de un niño, la extensa pérdida de sustancia gris cortical (▲) en la profundidad de los surcos. Las delgadas circunvoluciones restantes se tornan glióticas. La ulegiria es, en general, la consecuencia de un acontecimiento anóxico-isquémico relacionado con el nacimiento. La lesión es más pronunciada en la profundidad de los surcos.

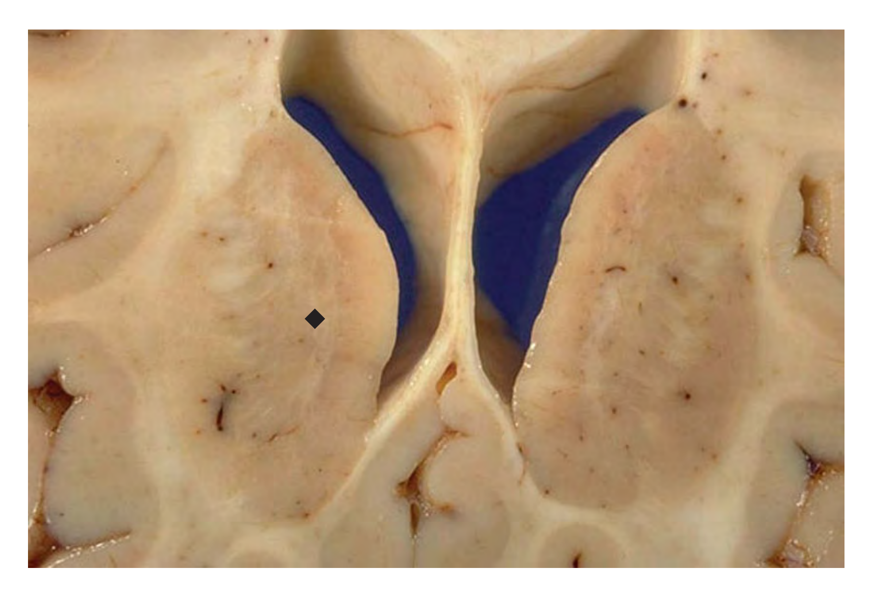


FIGURA 19-45 *Status marmoratus,* vista macroscópica

En este corte coronal del cerebro, realizado al nivel de los ganglios basales (caudado y putamen), se observa un coloración blanca irregular (◆) de los ganglios basales. Se trata del *status marmoratus* o «estado marmóreo», debido a la anoxia, que altera la función de las células productoras de la mielina (los oligodendrocitos) y hace que la mielinización sea anómala y aparezcan áreas blancas anormales como las que se ven aquí en los ganglios basales. También hay pérdida neuronal y gliosis, que contribuyen a la coloración blanca. Estos pacientes pueden tener graves problemas motores de tipo extrapiramidal, como coreoatetosis.

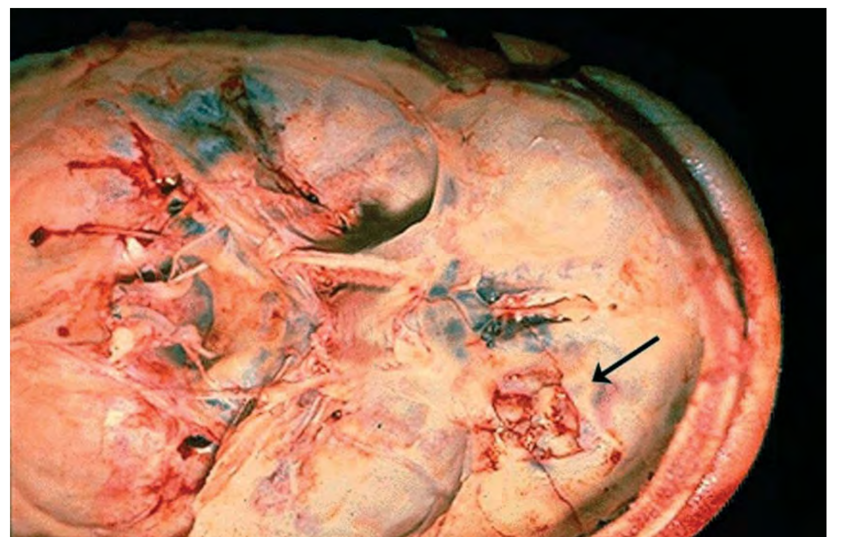


FIGURA 19-46 Fractura de cráneo, vista macroscópica

Los traumatismos cerrados de la cabeza pueden producir fracturas de cráneo. En la base de este cráneo, la lámina orbitaria derecha pone de manifiesto múltiples fracturas *(flecha)* en un anciano que se cayó de espaldas. La fuerza del golpe se transmitió en sentido anterior, lo que ocasionó lesiones por contragolpe. Estas fracturas del cráneo basilar también pueden producirse por un golpe lateral a la cabeza inmóvil. Debe sospecharse una fractura basal del cráneo en un paciente con un hematoma periorbitario o con rinorrea u otorrea de LCR.

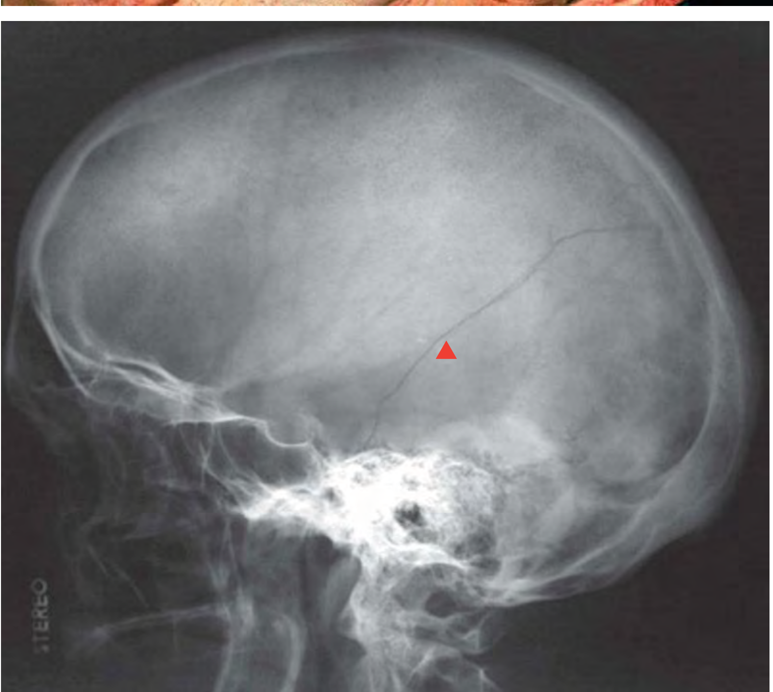


FIGURA 19-47 Fractura de cráneo, radiografía

Como resultado de una caída, este paciente sufrió una fractura lineal de cráneo, visible en esta radiografía lateral como una larga línea oscura (▲). Las líneas grises ramificadas, que son más tenues, corresponden a las improntas vasculares normales de la cara interna del cráneo.



FIGURA 19-48 Fractura de cráneo, tomografía computarizada

En esta TC de la cabeza en ventana ósea se aprecia, en el lado derecho, una fractura de cráneo (►) con diastasis de las suturas. Sin embargo, no se trata de una fractura deprimida de cráneo, y no hay desplazamiento; en las fracturas deprimidas, los huesos penetran en la cavidad craneana por una distancia superior al grosor del cráneo. En esta localización, una fractura puede ser secundaria a un golpe directo a esa zona del cráneo (lesión por golpe). Obsérvese el edema pronunciado de las partes blandas (◆) del cuero cabelludo y que una pequeña laceración cutánea ha sido cerrada con una grapa.



FIGURA 19-49 Contusiones cerebrales, vista macroscópica

Un corte coronal de los lóbulos frontales del cerebro pone de manifiesto extensas contusiones recientes, con hemorragias superficiales de las circunvoluciones. Las lesiones son más pronunciadas en las crestas de las circunvoluciones, estando el córtex de los surcos relativamente respetado. En las lesiones más graves, la hemorragia se extiende a la sustancia blanca subyacente. Se trata de una lesión por contragolpe en una caída de espaldas en que la víctima se golpeó el occipucio, de modo que la fuerza se transmitió en sentido anterior y produjo estas contusiones del lóbulo frontal inferior. En cambio, las lesiones cerebrales por golpe se producen por un impacto directo sobre la cabeza, y la fuerza se ejerce sobre la región cerebral adyacente a la localización del impacto. Puede haber edema en el córtex en la región de la contusión, produciendo un efecto local de masa.



FIGURA 19-50 Contusiones cerebrales, tomografía computarizada

Las áreas más brillantes de atenuación que se ven en el parénquima cerebral corresponden a contusiones subfrontales producidas mediante una lesión por contragolpe en una caída de espaldas. Este paciente también sufrió una hemorragia subdural que fue drenada mediante una trepanación, visible a la derecha en relación con las suturas quirúrgicas y a un artefacto con forma de radiaciones. Hay más hemorragia y edema en el lado derecho, con desviación de la línea media hacia la izquierda y estrechamiento de los ventrículos.

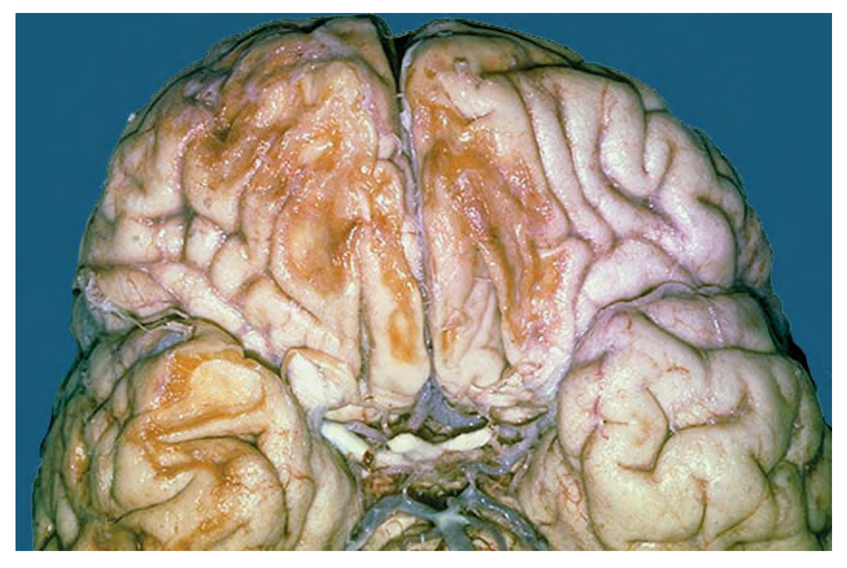


FIGURA 19-51 Contusiones cerebrales, vista macroscópica

Las caras inferiores de estos lóbulos frontales y el extremo del lóbulo temporal inferior derecho ponen de manifiesto antiguas contusiones teñidas de hemosiderina. Se encuentran levemente deprimidas, debido a la fagocitosis macrofágica del córtex necrótico y a la gliosis posterior. Estas lesiones antiguas se han denominado *plaques jaunes* («placas amarillas»), por el color amarillo-marrón que proporciona la acumulación de hemosiderina derivada de la degradación de la sangre en las hemorragias corticales superficiales. Los pacientes con estas contusiones pueden desarrollar convulsiones focales o parciales años después del accidente. Puede haber pérdida del sentido del olfato (anosmia) si están afectados los bulbos olfatorios.

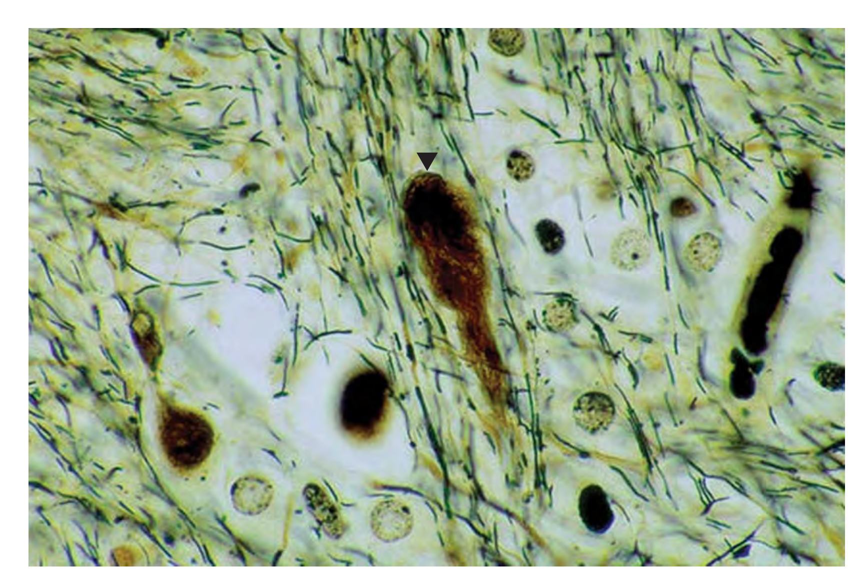


FIGURA 19-52 Daño axonal difuso, vista microscópica

En esta tinción de plata del centro semioval se observan esferoides de retracción axonal (▼) en la sustancia blanca cerebral. Los esferoides de retracción axonal suelen asociarse a lesiones que producen desgarros. Estas lesiones pueden ser secundarias a fuerzas rotacionales (aceleración o desaceleración angular) o a sacudidas violentas, como las que ocurren en el síndrome del niño maltratado o en los individuos que han salido expulsados de vehículos de motor a gran velocidad. Los axones se distienden, se rompen por los nódulos de Ranvier y luego se retraen, haciendo que el axoplasma quede comprimido en un gran esferoide. A la larga, las fibras axonales afectadas degeneran. Estas lesiones pueden acompañarse de hemorragias focales. Hasta la mitad de los pacientes que quedan en coma tras un traumatismo presenta estas lesiones.

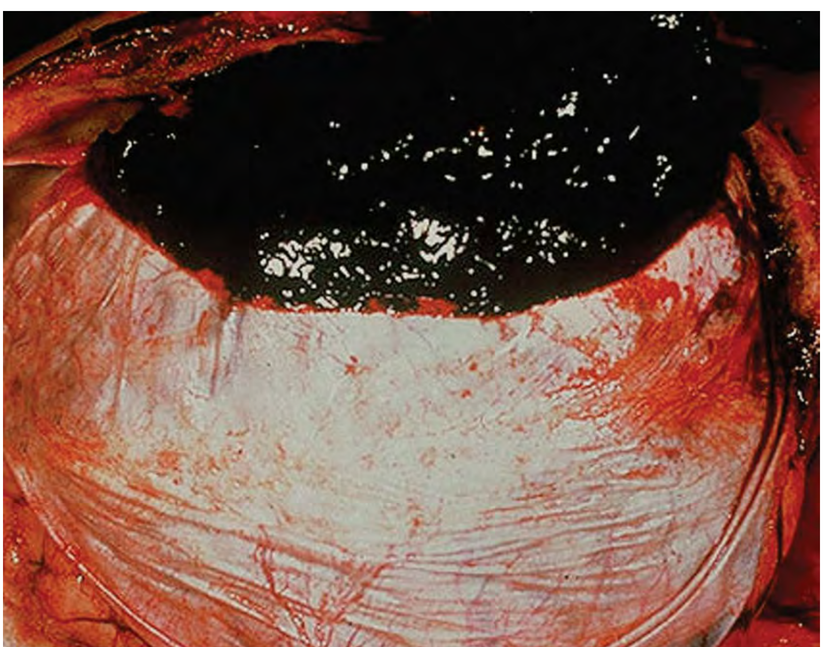


FIGURA 19-53 Hematoma epidural, vista macroscópica

Los traumatismos cerrados de la cabeza en los que se produce un desgarro de la arteria meníngea media provocan la acumulación de sangre en el espacio epidural. Esta hemorragia arterial aguda tiene lugar entre la duramadre y el cráneo y ocasiona rápidamente la formación de un hematoma, visible aquí tras abrir la cavidad craneana en la autopsia. Con frecuencia una fractura del cráneo acompaña a esta lesión. Puesto que las hemorragias arteriales son bruscas, estos pacientes pueden tener un corto intervalo de lucidez tras la lesión, pero rápidamente entran en coma porque el hematoma en expansión comprime al cerebro. Si no se evacua de forma urgente, la masa de sangre en expansión produce la hernia y la muerte.

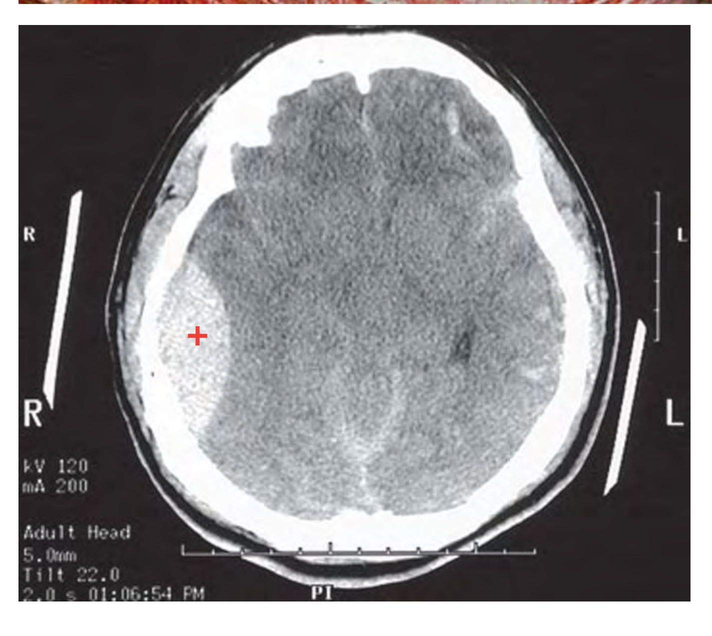
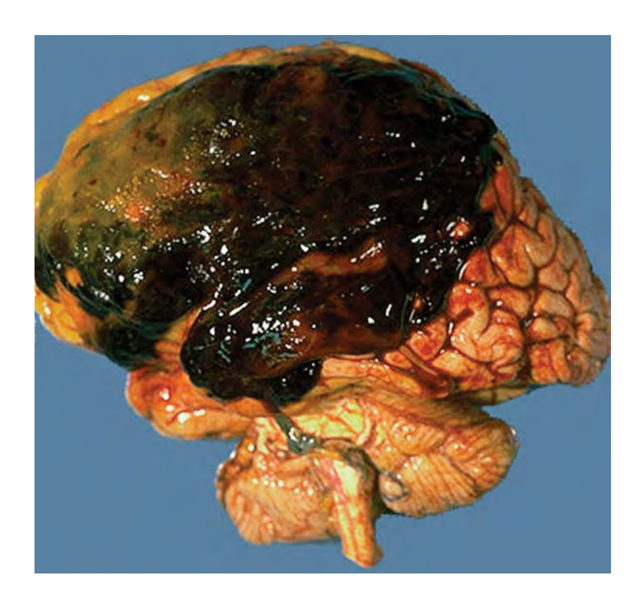
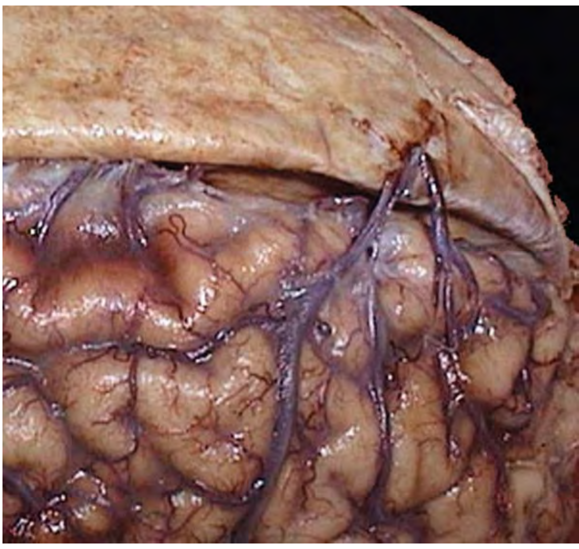


FIGURA 19-54 Hematoma epidural, tomografía computarizada

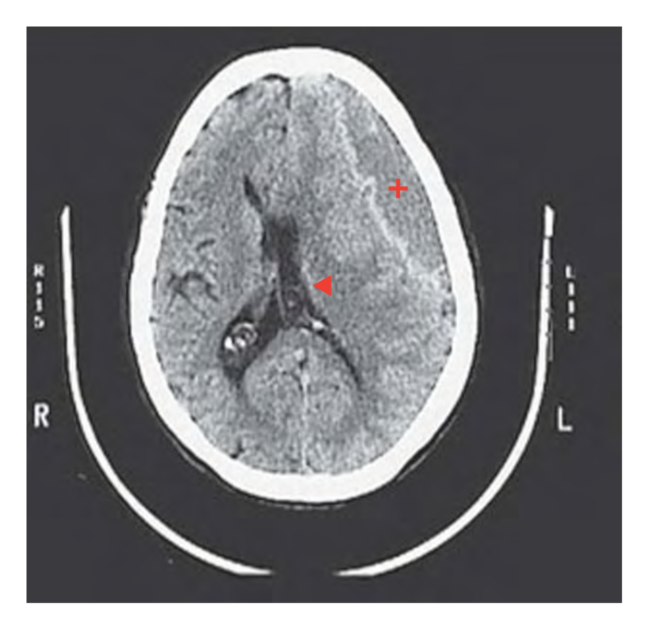
Obsérvese el gran hematoma epidural derecho, de forma lenticular (+), en el que la duramadre queda comprimida contra el córtex subyacente en la cara lateral derecha del cerebro. El hematoma epidural se encuentra confinado a un área limitada por las suturas del cráneo, a cuyo nivel la duramadre está firmemente adherida al cráneo. Esta acumulación aguda de sangre ofrece un aspecto brillante en la TC. Obsérvese el efecto de masa, con borramiento de los ventrículos laterales y la desviación a la izquierda de la línea media. En este caso, el paciente se precipitó y se golpeó el lado derecho de la cabeza, con rotura de la arteria meníngea media. Este hematoma epidural se formó en horas.

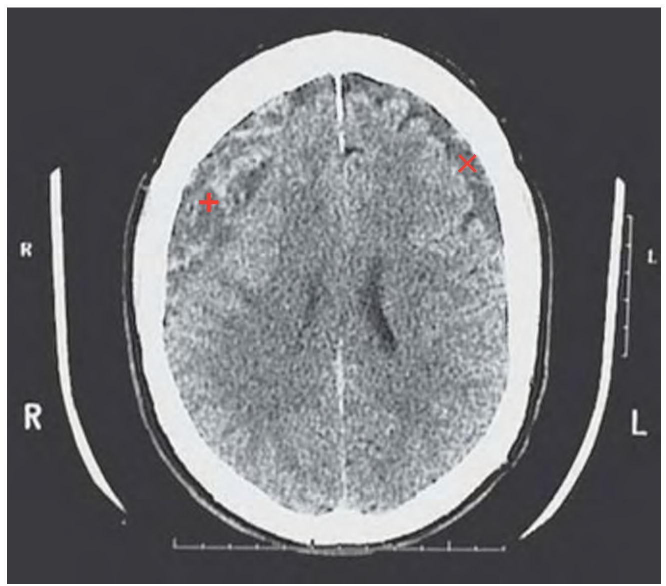




FIGURAS 19-55 y 19-56 Hematoma subdural, vista macroscópica, y venas comunicantes, vista macroscópica

En la ilustración izquierda se ve un gran hematoma subdural que cubre la región frontoparietal izquierda. El hematoma subdural se forma tras un traumatismo cefálico que rompe las venas comunicantes entre la duramadre y el cerebro. Estas venas se muestran en la ilustración derecha, en la que la duramadre se halla reflejada para exponer el aspecto normal de las venas comunicantes, que discurren por la cara superior de los hemisferios cerebrales. Los pacientes muy ancianos o muy jóvenes presentan el mayor riesgo, ya que en ellos las venas cerebrales son más vulnerables a la lesión. Puesto que la hemorragia es venosa, la acumulación de la sangre se produce en un plazo de horas o semanas, con lo que el inicio de los síntomas es muy variable. Puesto que la sangre se acumula bajo la duramadre, los hematomas subdurales pueden cruzar los límites correspondientes a las suturas del cráneo.





FIGURAS 19-57 y 19-58 Hematomas subdurales, vista macroscópica

En la ilustración izquierda se muestra un gran hematoma subdural izquierdo (+) con desviación desde la izquierda hacia la derecha (◀) y estrechamiento ventricular. Este hematoma subdural se entrelaza con las circunvoluciones y surcos adyacentes y comprime el cerebro. En la ilustración derecha se ven hematomas subdurales bilaterales, siendo el derecho (+) más grande que el izquierdo (×). Hay áreas brillantes irregulares en estos hematomas, lo cual indica que la hemorragia era relativamente reciente, pero los hematomas no son brillantes en su totalidad, lo que quiere decir que han comenzado a organizarse. La lisis del coágulo suele ocurrir una semana tras la formación del hematoma. Durante la semana siguiente se forma tejido de granulación, con proliferación de fibroblastos de la duramadre, y más adelante, de 1 a 3 meses después de la lesión original, tiene lugar la formación de una neomembrana de tejido conectivo. Los síntomas del hematoma subdural pueden tardar de horas a semanas en aparecer, dependiendo de la cuantía de la hemorragia. Es frecuente la repetición de la hemorragia, por rotura de los vasos del tejido de granulación, originándose entonces un hematoma subdural crónico.

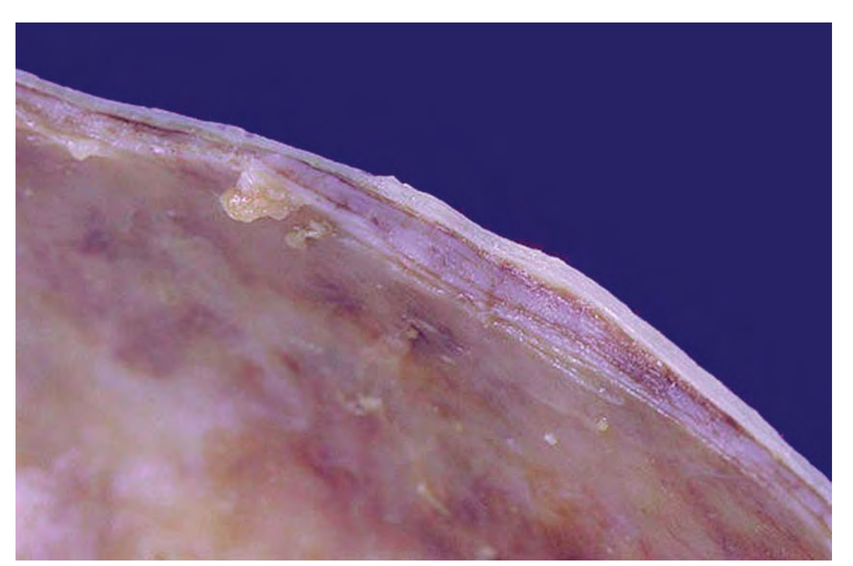


FIGURA 19-59 Hematoma subdural organizado, vista macroscópica

El hematoma subdural se organiza gradualmente mediante la proliferación de tejido de granulación, formándose una membrana de tejido conectivo reactivo. En esta membrana pueden originarse nuevas hemorragias, produciéndose un efecto de masa que comprime el cerebro. Obsérvese el color marrón de la membrana subdural crónica que aquí se muestra. La unión entre las membranas antiguas y la duramadre es muy tenue, de manera que pueden desengancharse con facilidad.

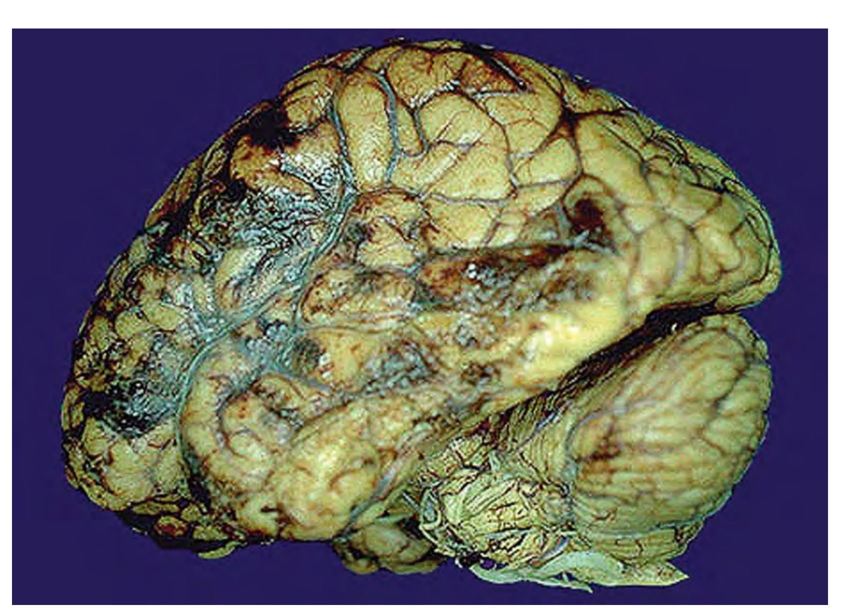
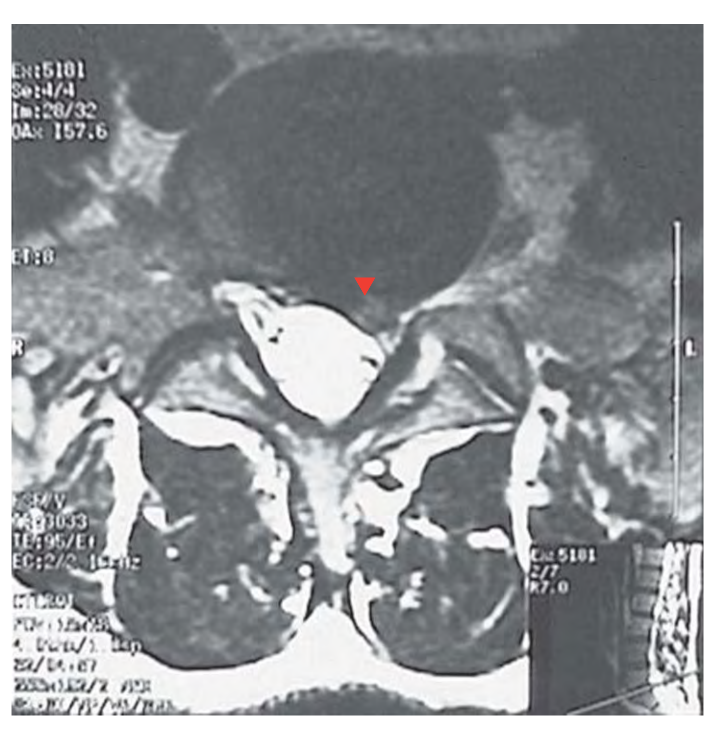


FIGURA 19-60 Hemorragia subaracnoidea, vista macroscópica

La hemorragia subaracnoidea aguda puede ser secundaria a traumatismos. Muchas de las áreas de hemorragia subaracnoidea que se muestran aquí se asocian a contusiones subyacentes. La hemorragia subaracnoidea simple, sin contusiones, puede producirse por la lesión de los vasos situados en la superficie del cerebro.



FIGURAS 19-61 y 19-62 Hernia de disco intervertebral, RM

En la ilustración izquierda se muestra, en corte sagital, la hernia del núcleo pulposo del disco intervertebral situado entre L5 y S1, con compresión (▼) de la médula espinal lumbar. Los discos herniados pueden comprimir las raíces nerviosas de la médula y producir dolor y debilidad motora. A la derecha, un corte axial a nivel de L4 pone de manifiesto una hernia con compresión (▼) de las raíces nerviosas izquierdas.

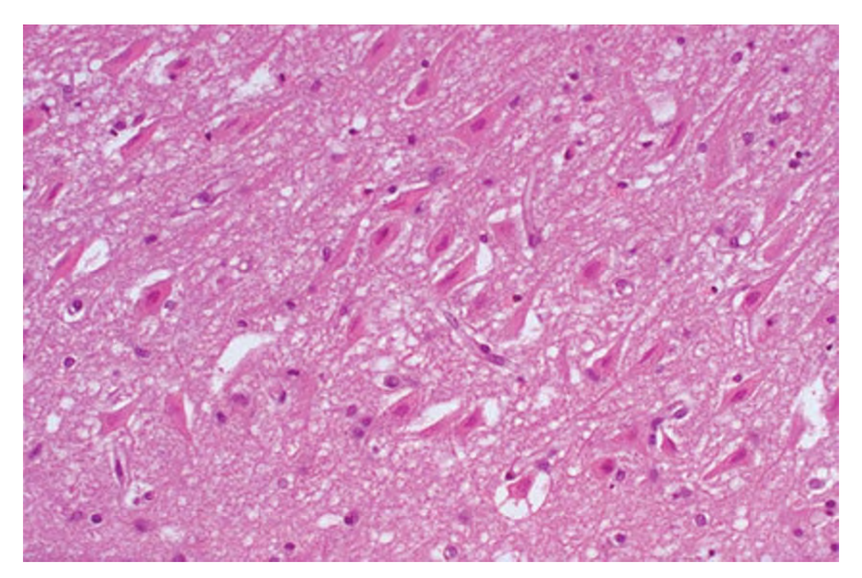


FIGURA 19-63 Encefalopatía hipóxica, vista microscópica

Las neuronas son células muy diferenciadas que dependen de la glucosa para su función y son muy sensibles a las lesiones hipóxicas. Aquí se ven neuronas rojas en el córtex, cuya muerte se está produciendo entre 12 y 24 h tras el inicio de la hipoxia. Una de las áreas del cerebro más sensibles a la hipoxia es el hipocampo. Las células de Purkinje del cerebelo y las neruronas piramidales del neocórtex también son muy sensibles a los fenómenos isquémicos. La encefalopatía hipóxica global se produce cuando hay una reducción de la perfusión cerebral por disminución del gasto cardíaco o hipotensión. Las enfermedades vasculares intracraneales pueden reducir focalmente el flujo sanguíneo cerebral, y la extensión de la lesión depende de la circulación colateral.

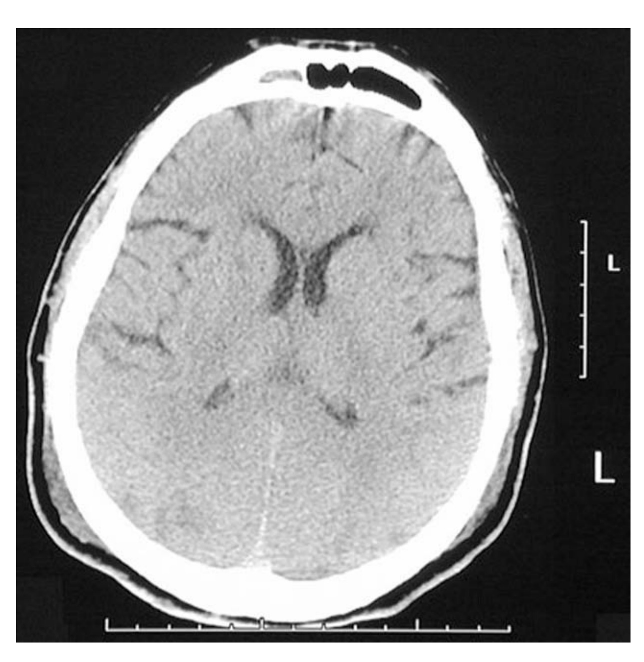
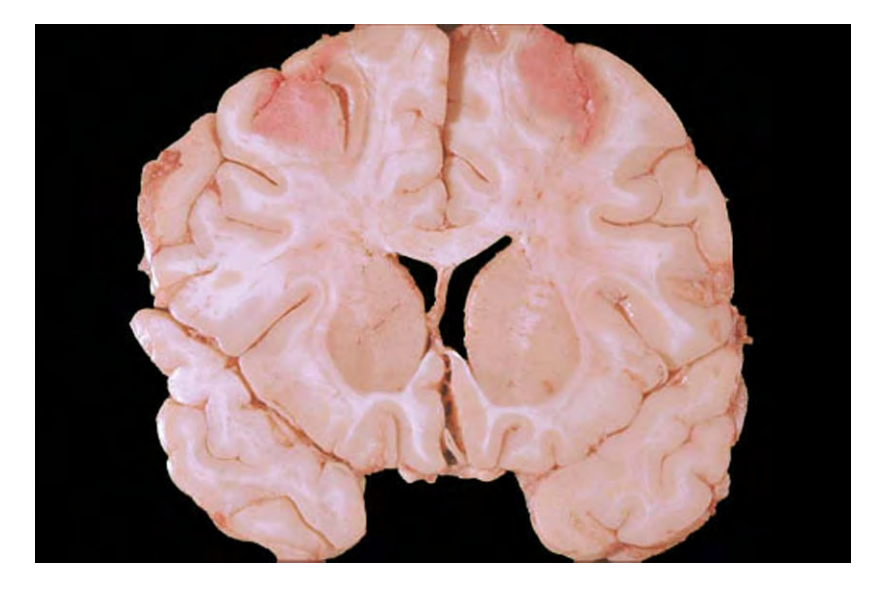


FIGURA 19-64 Isquemia cerebral aguda, tomografía computarizada

Aquí se muestran infartos agudos del lóbulo occipital, que se desarrollaron como consecuencia de isquemia focal. El área occipital infartada, en comparación con el área frontal no infartada, se caracteriza por la pérdida de la distinción entre las circunvoluciones y la atenuación disminuida (aspecto más oscuro) de la sustancia blanca.

FIGURA 19-65 Infarto limítrofe, vista macroscópica

En esta imagen de autopsia de un cerebro en corte coronal, las áreas bilaterales y simétricas de coloración oscura que se ven en la porción superior, inmediatamente laterales a la línea media, corresponden a un infarto reciente de la zona limítrofe entre los territorios de la arteria cerebral anterior y la arteria cerebral media. Estos infartos limítrofes son secundarios a la hipoperfusión relativa o absoluta del cerebro. La hipoperfusión puede deberse a una disminución del gasto cardíaco relacionada con cardiopatías.



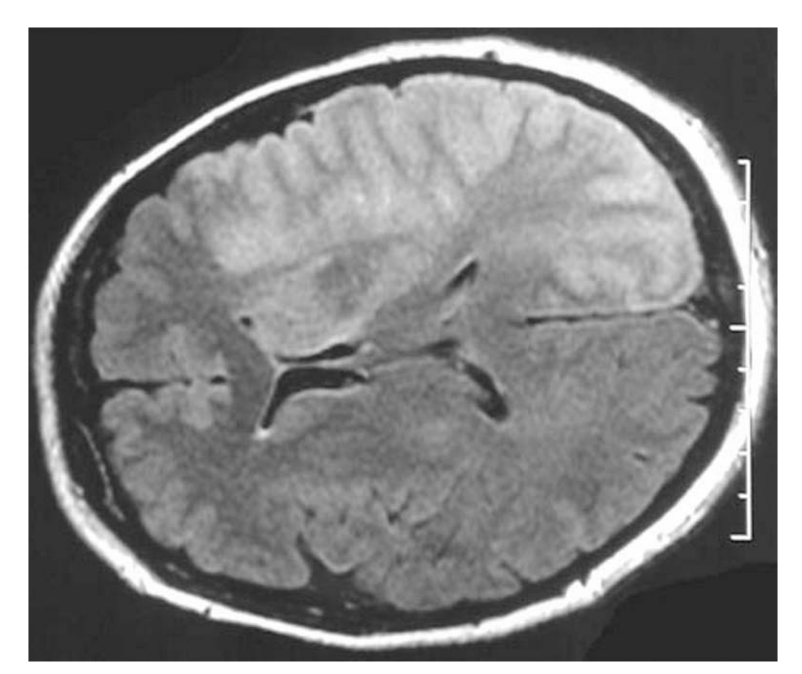


FIGURA 19-66 Infarto cerebral agudo, resonancia magnética

Esta RM en modo FLAIR pone de manifiesto un área de infarto masivo del hemisferio cerebral izquierdo, que afecta sobre todo a la distribución de la arteria cerebral media izquierda, pero que también se extiende a la distribución de la arteria cerebral posterior izquierda. Este infarto es reciente, con edema cerebral, leve desviación de la línea media hacia la derecha y compresión del sistema ventricular. El infarto cerebral se debe con más frecuencia a la oclusión embólica de una arteria cerebral, pero también puede ser secundario a una oclusión trombótica, en particular en áreas de aterosclerosis cerebral grave. Los infartos embólicos tienen más probabilidad de ofrecer un aspecto hemorrágico por la reperfusión de los vasos y tejido lesionados, bien a través de la circulación colateral, bien tras la disolución del émbolo.

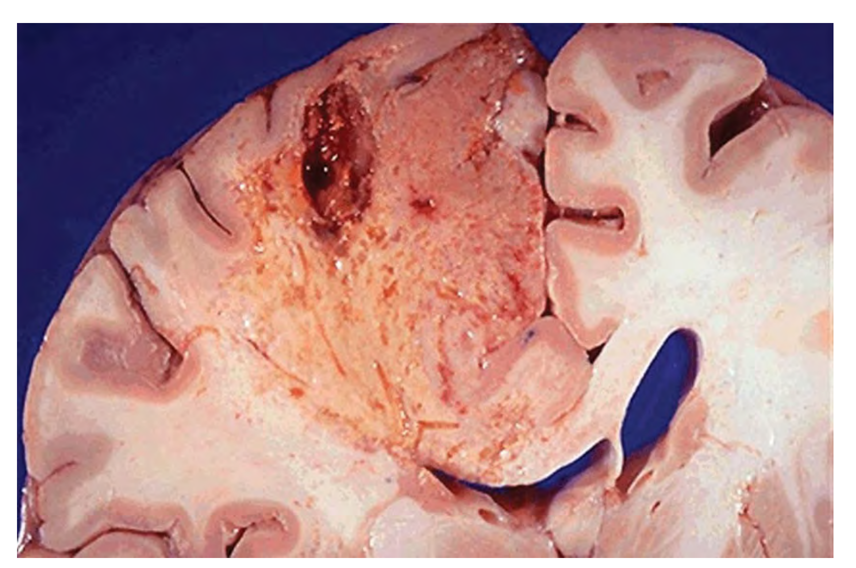


FIGURA 19-67 Infarto cerebral subagudo, vista macroscópica

En este corte coronal del cerebro, un infarto subagudo del lóbulo frontal pone de manifiesto necrosis de licuación y el comienzo de la formación de cavidades quísticas a medida que se produce la resolución, entre 10 días y 2 semanas tras el fenómeno isquémico inicial. Los cambios subagudos comienzan 24 h tras el daño isquémico inicial, con la llegada de macrófagos para eliminar el tejido necrótico, seguido de proliferación vascular progresiva y gliosis reactiva.

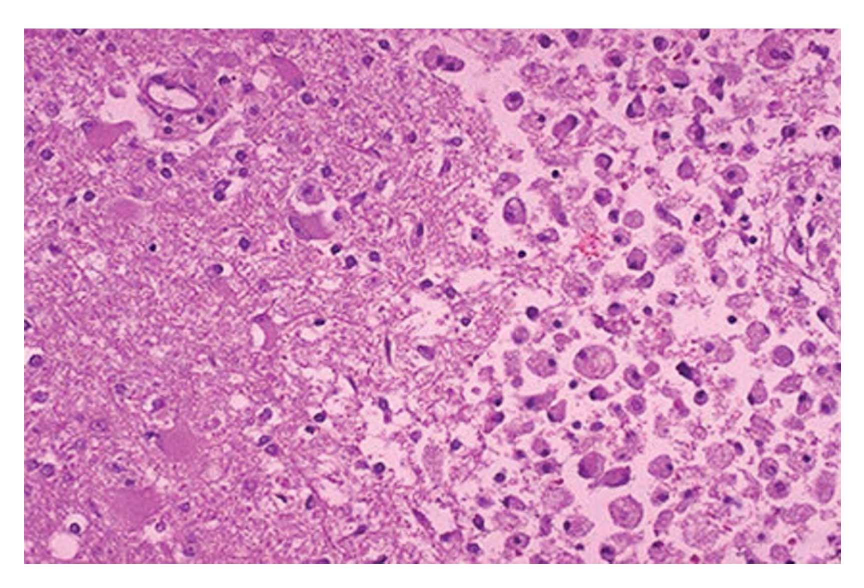


FIGURA 19-68 Infarto subagudo, vista microscópica

A la derecha se observan, en este infarto subagudo, numerosos macrófagos que fagocitan restos lipídicos procedentes de la necrosis de licuación. A la izquierda comienza la gliosis. El infarto focal (ictus) puede producirse por trombosis o embolismo arterial. La localización y extensión del infiltrado determinan las manifestaciones clínicas y la disfunción neurológica resultante.

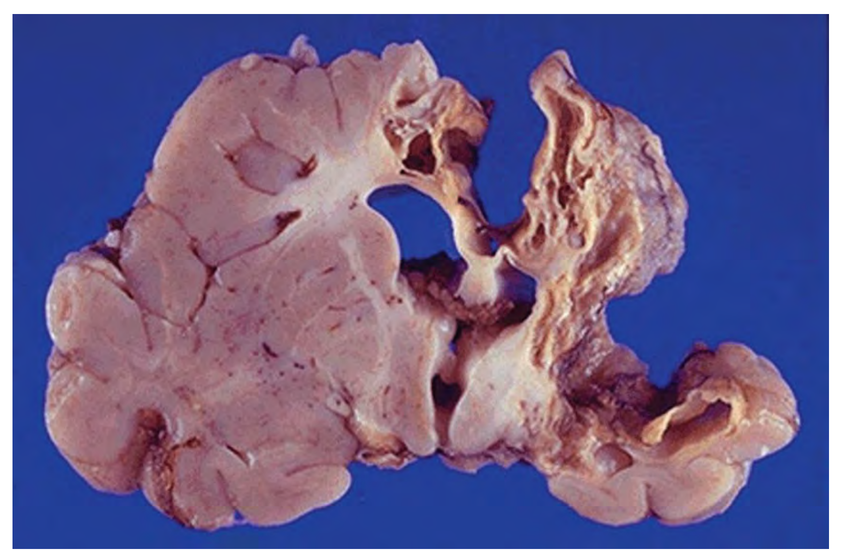


FIGURA 19-69 Infarto cerebral antiguo, vista macroscópica

En este corte coronal del cerebro se observa la destrucción de la mayor parte de un hemisferio cerebral y de una pequeña parte del otro hemisferio. Este infarto antiguo ha tenido lugar en la distribución de las arterias cerebrales anteriores derecha e izquierda y de la arteria cerebral media derecha. La resolución de la necrosis de licuación se acompaña de la formación de una cavidad quística rodeada de tejido cerebral. Esta reacción de reparación comienza 2 semanas tras el daño isquémico, y progresa y se prolonga durante meses.

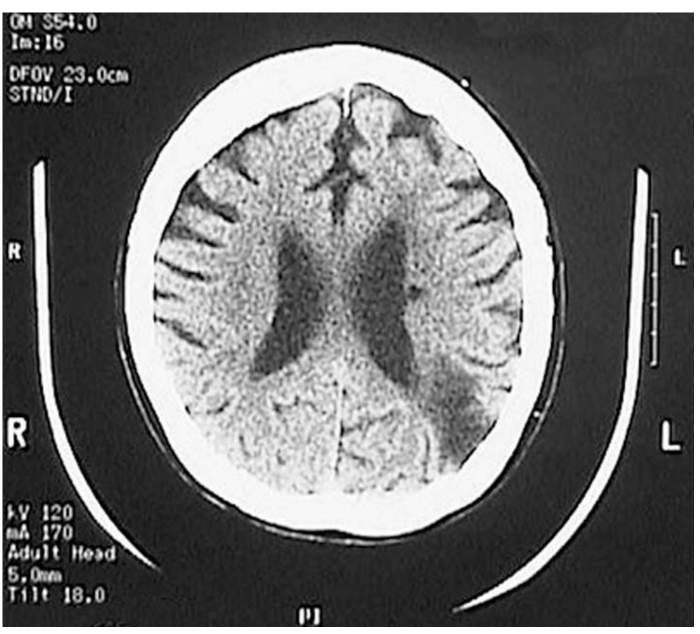


FIGURA 19-70 Infarto cerebral antiguo, tomografía computarizada

El área de atenuación disminuida que se ve en la región del lóbulo occipital izquierdo es un área quística correspondiente a la resolución de un infarto cerebral secundario a un tromboémbolo de la arteria cerebral posterior izquierda. La resolución de la necrosis de licuación deja una cavidad quística. Los déficits neurológicos que siguen al infarto dependen de su localización y tamaño. Los pacientes pueden quedar con déficits motores y sensitivos. A la larga, puede haber recuperación parcial de algunas funciones perdidas, pero esto es inconstante e impredecible. En este caso, el paciente quedó con defectos de los campos visuales.

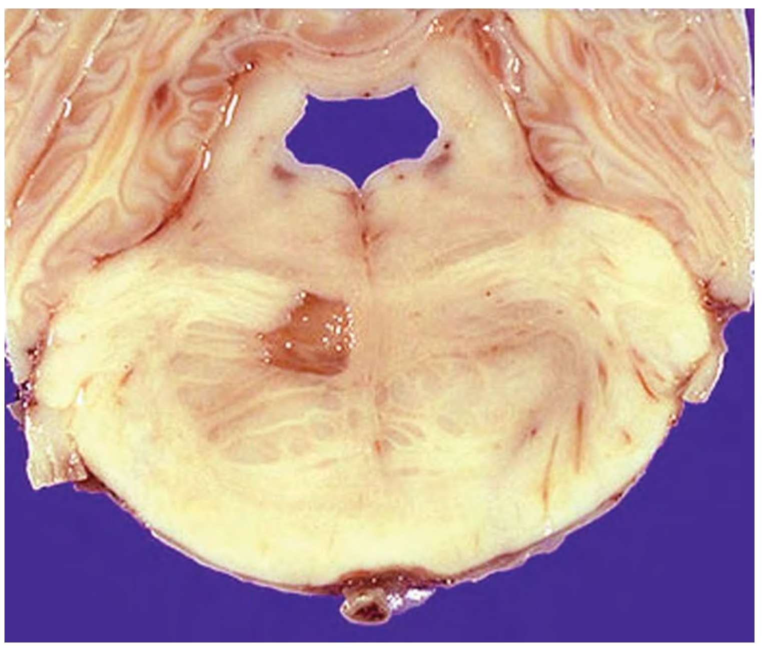


FIGURA 19-71 Infarto lagunar, vista macroscópica

La esclerosis arteriolar secundaria a la hipertensión crónica produce pequeños infartos lagunares (o lagunas), uno de los cuales se ve aquí en la protuberancia. Estas lesiones son más frecuentes en los núcleos lenticulares, el tálamo, la cápsula interna, la sustancia blanca profunda, el núcleo caudado y la protuberancia. Aunque estos infartos son menores de 15 mm y muchos no tienen manifestaciones clínicas, a veces pueden estar en localizaciones estratégicas en las que lesionan vías importantes, especialmente la vía piramidal, ocasionando hemiparesia.

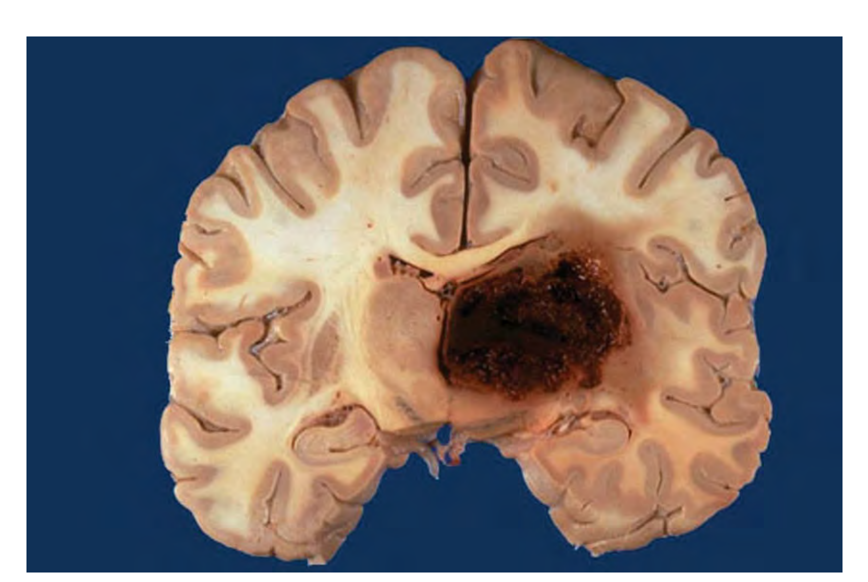


FIGURA 19-72 Hemorragia cerebral hipertensiva, vista macroscópica

La hipertensión es la causa más frecuente de hemorragia cerebral intraparenquimatosa, y es responsable de más de la mitad de tales hemorragias. La hemorragia intracerebral es otra forma de ictus. Las hemorragias que afectan al área de los ganglios basales (el putamen, en particular) suelen ser no traumáticas y estar causadas por la hipertensión crónica, que daña y debilita a las pequeñas arterias penetrantes. El efecto de masa ejercido por la sangre, con desviación de la línea media, a menudo con edema secundario, puede ocasionar una hernia. Las hemorragias cerebrales hipertensivas se originan en el putamen en el 50 al 60% de los casos, pero también pueden afectar al tálamo, la protuberancia y los hemisferios cerebelosos.



FIGURA 19-73 Hemorragia cerebral hipertensiva, tomografía computarizada

Aquí se muestra una hemorragia hipertensiva en la región talámica derecha (+). En una minoría de los casos, la hemorragia puede irrumpir en el sistema ventricular (◆), como ocurre en este paciente. Las hemorragias que afectan a los ganglios basales, el tálamo y el tronco del encéfalo no suelen ser susceptibles de tratamiento quirúrgico para extirpar el hematoma. La arteriosclerosis que acompaña a la hipertensión crónica predispone a la rotura de los pequeños vasos arteriales y produce la hemorragia. La hipertensión crónica también se asocia al desarrollo de aneurismas diminutos, de menos de 300 µm de diámetro, denominados *microaneurismas de Charcot-Bouchard*, que también pueden romperse.

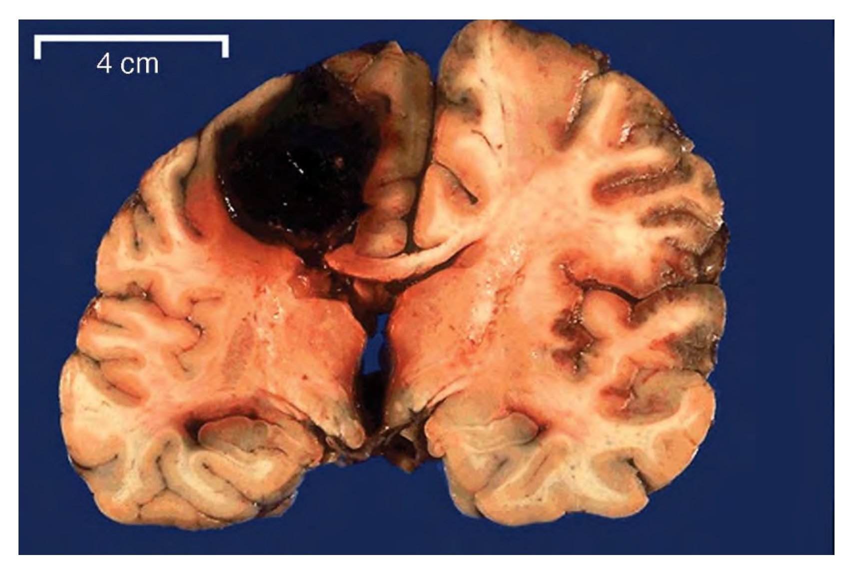


FIGURA 19-74 Hemorragia lobular, vista macroscópica

Las hemorragias cerebrales intraparenquimatosas que afectan a los lóbulos cerebrales pueden ser secundarias a numerosas etiologías, como son las coagulopatías, las infecciones, las vasculitis, la angiopatía amiloidea y la drogadicción (cocaína). La resolución de una gran hemorragia puede dejar una región quística similar a un infarto.

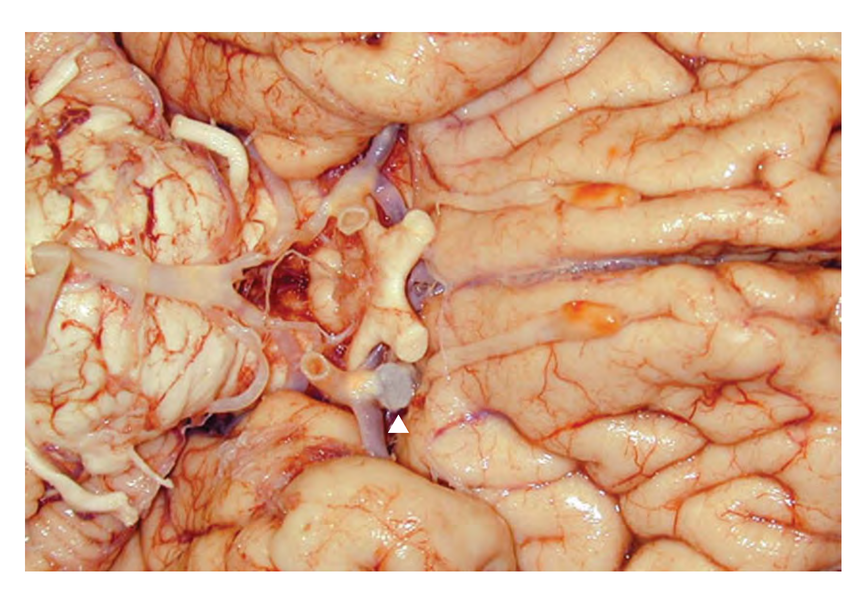


FIGURA 19-75 Aneurisma sacular, vista macroscópica

Este aneurisma sacular («en baya») no roto (▲) está localizado en la bifurcación de la arteria cerebral media izquierda y la arteria comunicante anterior del polígono de Willis, en la base del cerebro. Estos aneurismas se forman en los puntos en que hay una debilidad congénita de la pared arterial, siendo más frecuentes en las bifurcaciones de las arterias comunicante anterior, cerebral media y carótida interna. Estos aneurismas se dan de forma esporádica y afectan al 1% de los individuos. Los aneurismas saculares son más frecuentes en algunos procesos genéticos como la poliquistosis renal autosómica dominante, el síndrome de Ehlers-Danlos de tipo vascular (tipo IV), la neurofibromatosis tipo 1 y el síndrome de Marfan. La mitad de los individuos con aneurismas saculares tienen hipertensión y son fumadores.

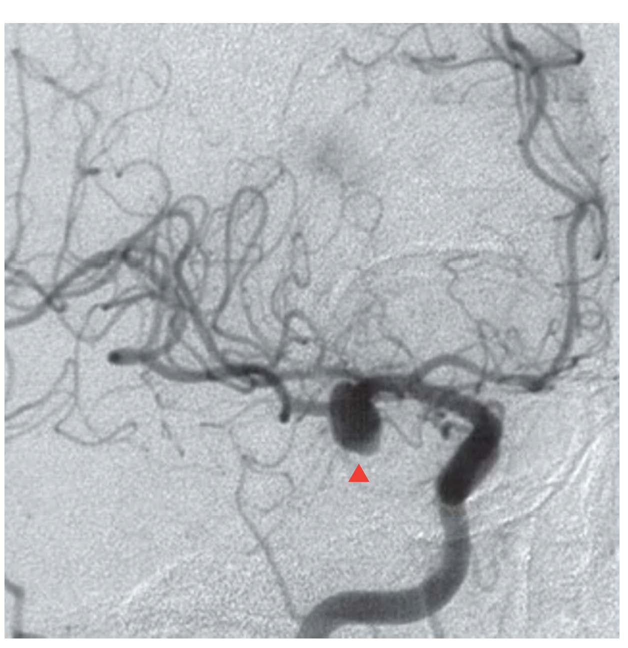


FIGURA 19-76 Aneurisma sacular, angiografía

En esta vista lateral con contraste de una parte de la circulación arterial cerebral puede verse un aneurisma sacular (▲) que afecta a la arteria cerebral media del polígono de Willis en la base del cerebro. A medida que la pared debilitada de la arteria, que carece de lámina elástica interna y de media, se expande para formar el aneurisma, puede haber filtración de sangre que produce cefaleas, o rotura repentina que provoca una cefalea intensa. La elevación brusca de la presión intracraneal puede predisponer a la rotura. La sangre irrita las arterias, produce vasoespasmo y promueve la isquemia cerebral. Una consecuencia más tardía de la hemorragia es la organización, con fibrosis, en la base del cerebro, que bloquea la salida de LCR por los agujeros de Luschka y Magendie, produciendo una hidrocefalia obstructiva.

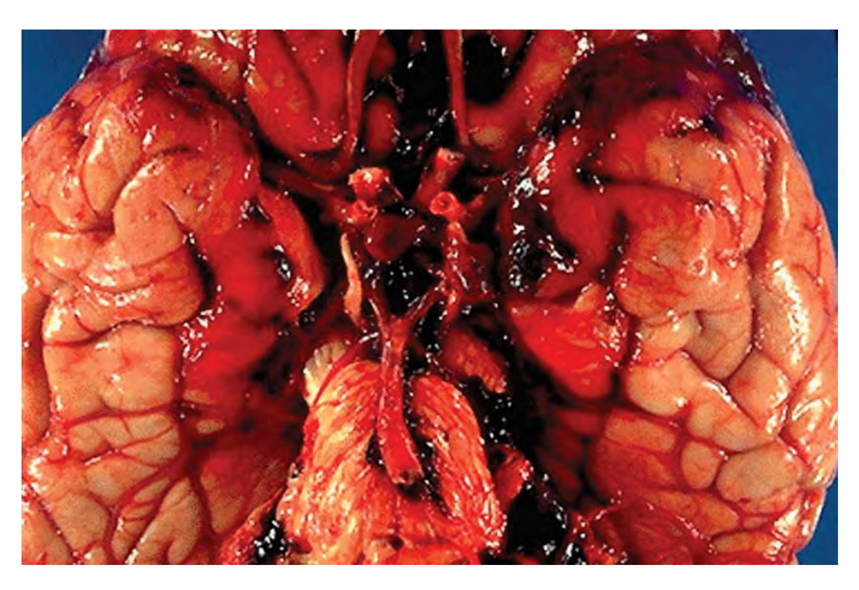


FIGURA 19-77 Hemorragia subaracnoidea, vista macroscópica

Los aneurismas saculares tardan años en crecer y los de mayor tamaño tienen tendencia a la rotura, en particular los que alcanzan 1 cm de diámetro, de manera que la rotura es más probable que ocurra en los adultos jóvenes o de mediana edad. Puede hacerse tratamiento neuroquirúrgico, con pinzamiento de la base del aneurisma para impedir la hemorragia o nuevos episodios de la misma. La hemorragia subaracnoidea por rotura de un aneurisma es más un irritante causante de vasoespasmo que una masa. En algunos casos, la sangre arterial bajo presión puede penetrar en el parénquima cerebral. El resultado suele ser una cefalea brusca e intensa que se sigue de la pérdida de conciencia.

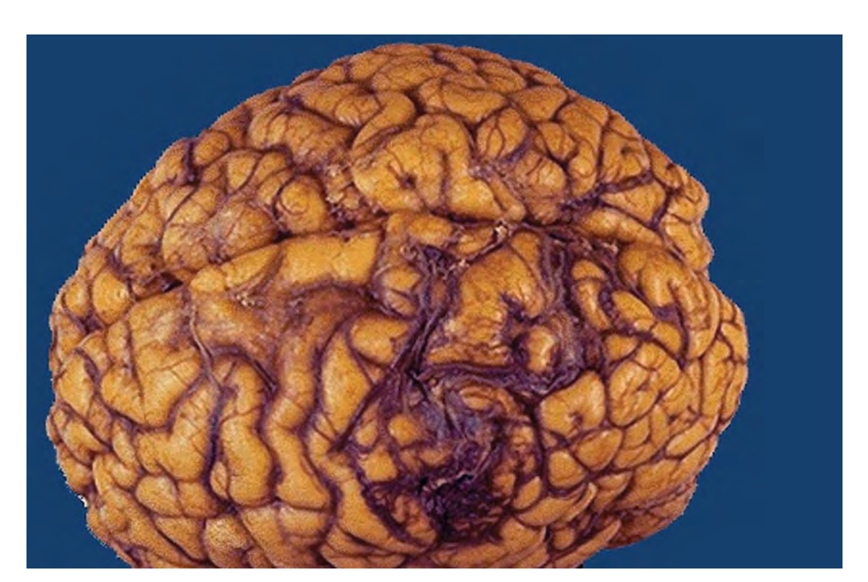


FIGURA 19-78 Malformación vascular, vista macroscópica

Otra causa de hemorragia intracraneal, sobre todo en varones entre los 10 y los 30 años, son las malformaciones vasculares. La mayoría tienen lugar en los hemisferios cerebrales en la distribución de la arteria cerebral media. Aquí se ve una masa de vasos irregulares y tortuosos en la superficie de la región parietal posterior del cerebro. Dependiendo de la naturaleza de los vasos que componen la lesión, puede denominarse *malformación arteriovenosa, hemangioma cavernoso, telangiectasia capilar* o *angioma venoso*. Estas lesiones vasculares tienden a sangrar. Las lesiones localizadas pueden resecarse.

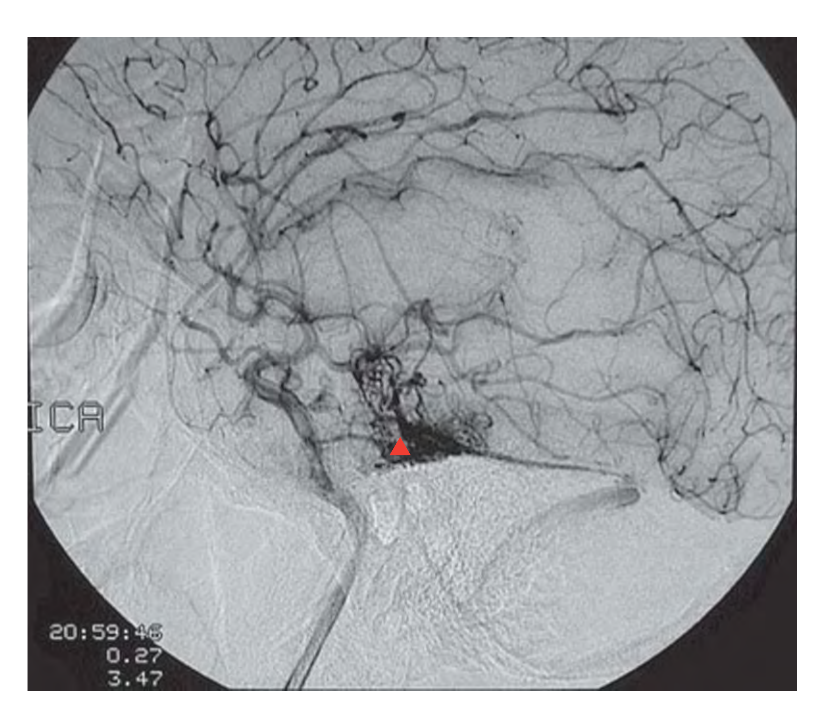


FIGURA 19-79 Malformación vascular, angiografía

Aquí se muestra cómo el medio de contraste rellena un conglomerado tortuoso de pequeños vasos irregulares (▲) en la región temporal. Las malformaciones vasculares pueden sangrar, produciendo síntomas que van desde convulsiones o cefaleas hasta la pérdida brusca de conciencia. La hemorragia es con más frecuencia intraparenquimatosa, pero puede extenderse al espacio subaracnoideo adyacente.

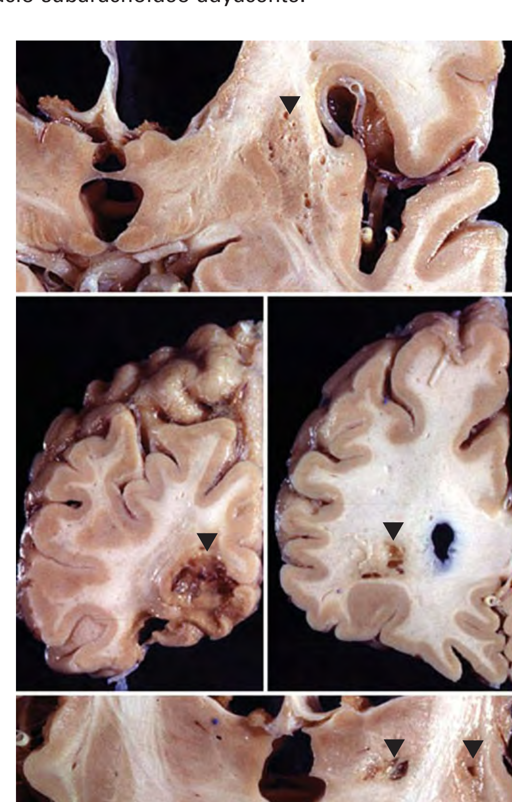


FIGURA 19-80 Demencia vascular (multiinfarto), vista macroscópica

Múltiples lesiones vasculares, como la oclusión arterial embólica, la aterosclerosis con estenosis vascular y trombosis y la esclerosis arteriolar hipertensiva, pueden producir la pérdida focal pero aditiva de tejido cerebral. El efecto cumulativo de múltiples áreas pequeñas de infarto (▼) puede producir manifestaciones clínicas equivalentes a la enfermedad de Alzheimer, así como déficits neurológicos focales o alteraciones de la marcha. Sin embargo, la demencia vascular se caracteriza porque la pérdida de las funciones cognitivas superiores ocurre de forma escalonada y no continua. Aquí se muestra un conjunto de cortes coronales del cerebro en los cuales se observan varios infartos antiguos de tamaño variable. Otra variación de este proceso es la enfermedad de Binswanger, caracterizada por la pérdida extensa de sustancia blanca subcortical.

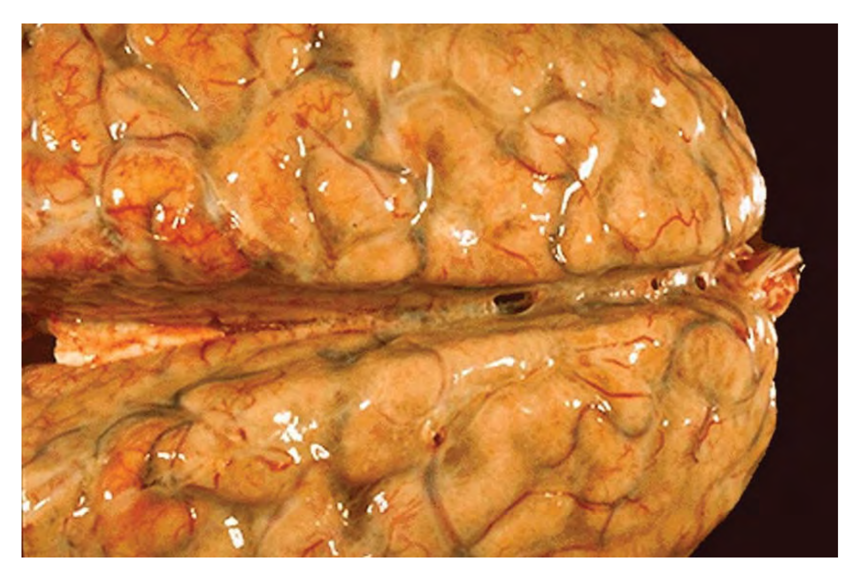


FIGURA 19-81 Meningitis aguda, vista macroscópica

En las meninges se observan opacidades pardo-amarillentas que borran los surcos y corresponden al exudado inflamatorio de una meningitis aguda. Estos hallazgos se asocian con más frecuencia a una infección bacteriana (piógena). Las rutas de las infecciones intracraneales son la diseminación hematógena (la causa más común), la extensión desde los senos paranasales o las celdillas mastoideas, la circulación retrógrada por las venas faciales hasta el seno cavernoso y los traumatismos con implantación directa mediante lesiones penetrantes que atraviesan el cráneo. La punción lumbar pondrá de manifiesto un aumento de la presión intracraneal y el LCR se caracterizará por una pronunciada leucocitosis con predominio de neutrófilos. Los pacientes suelen presentarse con cefalea, rigidez de nuca y cambios cognitivos.



FIGURA 19-82 Meningitis aguda, resonancia magnética

En este corte sagital se aprecia una acentuación brillante de las meninges (▶) como consecuencia de la formación de un exudado meníngeo en un caso de meningitis bacteriana aguda por *Streptococcus pneumoniae*. La inflamación provoca la dilatación de los vasos meníngeos, que es responsable de la captación brillante que se ve aquí. Los organismos bacterianos que con más frecuencia causan meningitis se relacionan con la edad, y son *Escherichia coli* y los estreptococos del grupo B en los recién nacidos, *Haemophilus influenzae* en los niños, *Neisseria meningitidis* en los adolescentes y adultos jóvenes, y *S. pneumoniae* en los adultos de mayor edad. La inmunización ha reducido mucho la incidencia de meningitis por *H. influenzae* y *S. pneumoniae*.

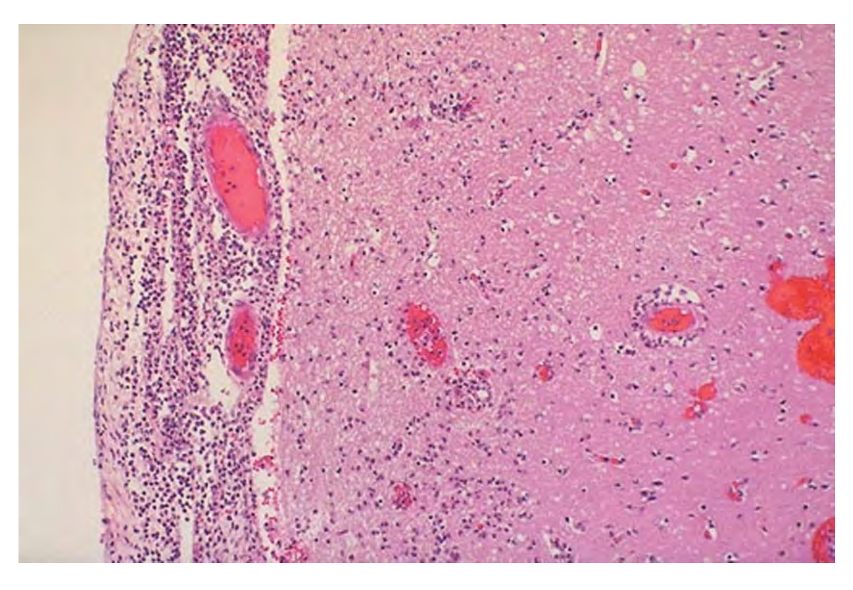


FIGURA 19-83 Meningitis aguda, vista microscópica

A la izquierda se ve un infiltrado de neutrófilos que afecta a las meninges, cuyos vasos se encuentran muy dilatados. A la derecha, en el córtex, se observan edema e inflamación focal que ha penetrado en la zona más superficial del parénquima cerebral a través de los espacios de Virchow-Robin. La meningitis aguda es característica de las infecciones bacterianas. El edema puede producir hernia cerebral y la muerte. La resolución de la infección puede seguirse de aracnoiditis fibrosante, con obliteración del espacio subaracnoideo e hidrocefalia obstructiva. En el diagnóstico es muy útil la punción lumbar para obtener LCR, en el que de forma característica se aprecia un aumento del número de leucocitos, numerosos neutrófilos, disminución de la glucosa y aumento de las proteínas. La tinción de Gram y el cultivo ayudan a identificar microorganismos específicos.



FIGURA 19-84 Absceso cerebral, vista macroscópica

Aquí se muestra un corte coronal del lóbulo parietal superior que pone de manifiesto una lesión focal con un centro licuado que contiene pus amarillo y con una delgada pared alrededor. Los abscesos cerebrales suelen ser secundarios a la diseminación hematógena de una infección bacteriana (habitualmente una endocarditis infecciosa o una neumonitis), pero también pueden ser secundarios a traumatismos directos penetrantes o a la extensión desde infecciones adyacentes de los senos paranasales o la mastoides. Los pacientes pueden desarrollar fiebre y déficits neurológicos que son focales pero progresivos. El efecto de masa, con edema circundante, puede aumentar la presión intracraneal, con riesgo de hernia.

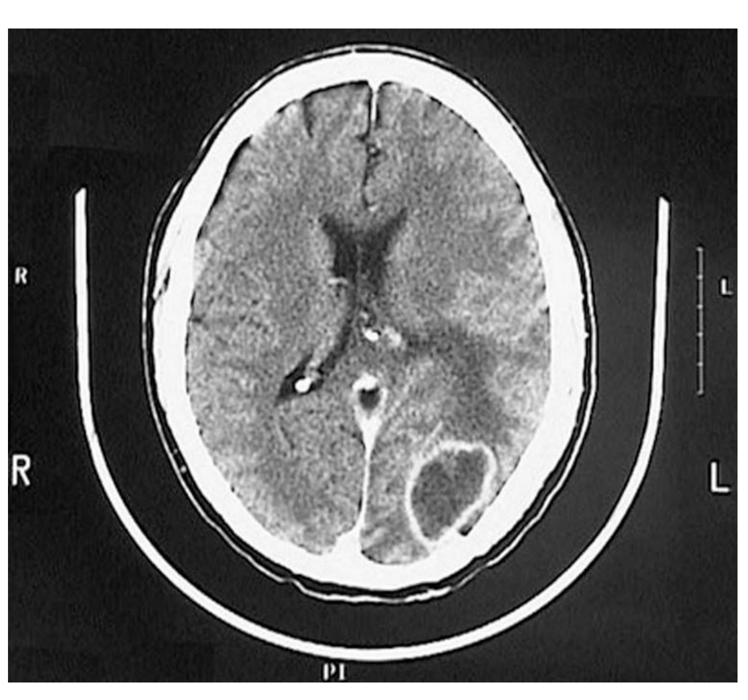


FIGURA 19-85 Absceso cerebral, tomografía computarizada

Este absceso del lóbulo occipital izquierdo pone de manifiesto captación prominente en anillo. El borde brillante se debe a la abundancia de pequeños vasos en el tejido de granulación que rodea al absceso. La mayoría de estos casos son secundarios a infecciones estafilocócicas o estreptocócicas. Además de la destrucción que ocasiona en el tejido cerebral, el absceso es una masa, a menudo con edema circundante, que puede aumentar la presión intracraneal y provocar una hernia. En la oftalmoscopia, la elevación de la presión intracraneal se manifiesta por papiledema. Si se considera seguro realizar una punción lumbar, se observará una elevación de la presión intracraneal y el examen del LCR pondrá de manifiesto leucocitosis con neutrofilia y aumento de las proteínas, pero con frecuencia no hay disminución de la glucosa. El absceso puede complicarse mediante rotura y diseminación, causando ventriculitis, meningitis o trombosis de los senos venosos.

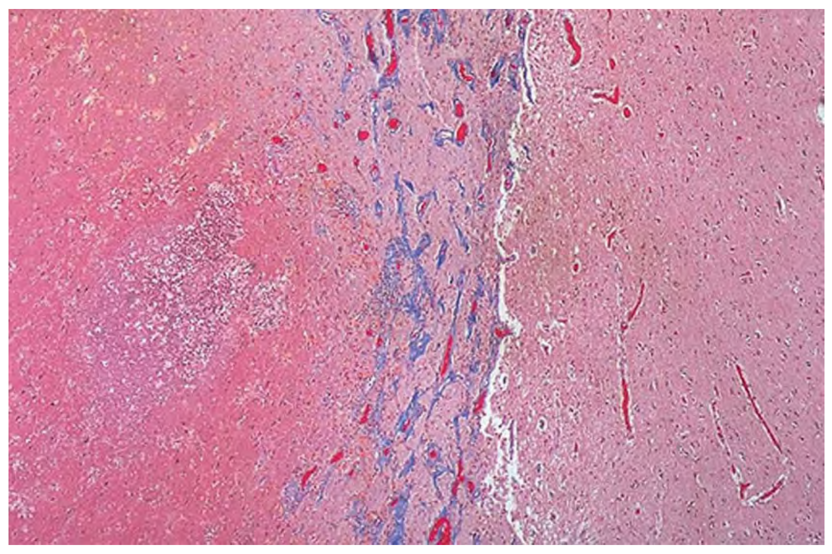


FIGURA 19-86 Absceso cerebral, vista microscópica

Un rasgo microscópico característico del absceso cerebral, apreciable aquí con la tinción del tricrómico, es la organización de la pared, con fibrosis colágena (tejido teñido de azul). También hay gliosis en el tejido adyacente. A la izquierda se ve el centro necrótico del absceso, mientras que a la derecha se observa el tejido cerebral circundante, con tejido de granulación entre ambos. Los pacientes pueden presentarse con déficits neurológicos progresivos, cefaleas y convulsiones que aparecen días o semanas tras la infección inicial. El tratamiento antibiótico y el drenaje quirúrgico pueden ser opciones terapéuticas efectivas.



FIGURA 19-87 Empiema subdural, vista macroscópica

Puede producirse la diseminación de la infección al espacio subdural desde el hueso adyacente o los senos paranasales. En este caso, un hematoma subdural preexistente se infectó por siembra hematógena a partir de una neumonía. La infección tiende a permanecer localizada, sin propagarse a las meninges. Sin embargo, las estructuras vasculares, incluyendo las venas comunicantes, pueden desarrollar tromboflebitis y causar infarto venoso. La acumulación de exudado purulento o sangre produce un efecto de masa, con aumento de la presión intracraneal. Si es unilateral, la oftalmoscopia puede poner de manifiesto papiledema en el lado de la lesión. Otras manifestaciones clínicas son fiebre, cefalea y rigidez de nuca.

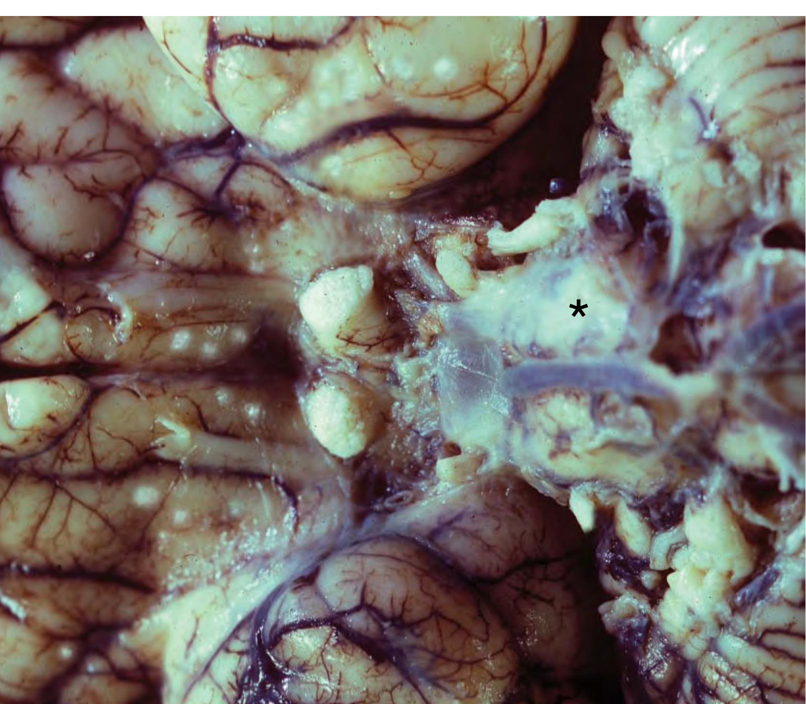


FIGURA 19-88 Meningitis tuberculosa, vista macroscópica

Aquí se ve la distribución basilar clásica de la meningitis tuberculosa. Obsérvese el engrosamiento de las meninges (*) que cubren la protuberancia. La infección cerebral por *Mycobacterium tuberculosis* a menudo produce meningoencefalitis o meningitis crónica, con cefalea, malestar general, confusión mental y vómitos. El examen del LCR obtenido mediante punción lumbar puede poner de manifiesto pleocitosis con células mononucleares con o sin neutrófilos, proteínas aumentadas y glucosa normal o reducida. La inflamación puede causar cicatrización que bloquea la circulación del LCR por los agujeros de Luschka y Magendie, causando hidrocefalia obstructiva. La endarteritis obliterante puede provocar infarto focal.

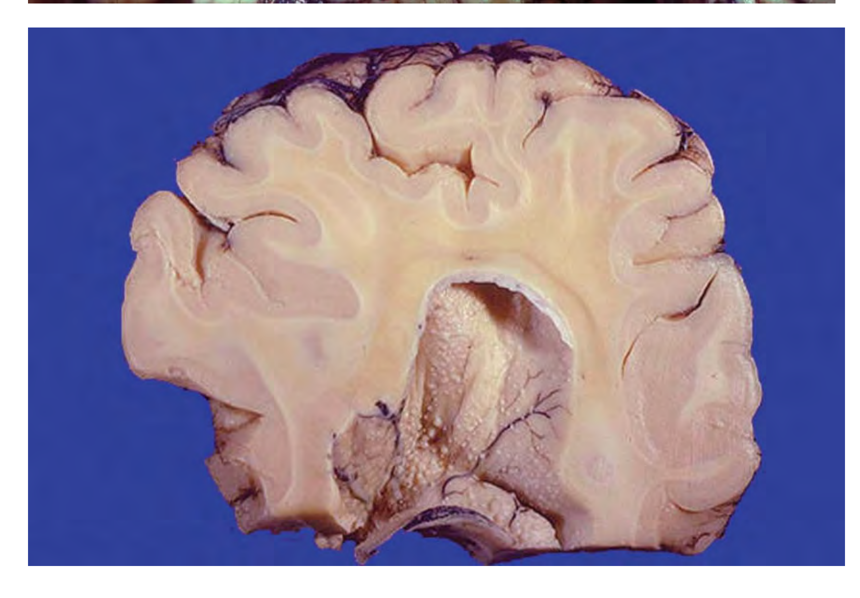


FIGURA 19-89 Neurosífilis, vista macroscópica

Obsérvese la superficie ventricular salpicada de numerosas granulaciones ependimarias secundarias a la infección crónica por *Treponema pallidum*. Este hallazgo inespecífico se ve también en otras infecciones o asociado a la hidrocefalia crónica con presión elevada. La inflamación perivascular con abundantes células plasmáticas y linfocitos puede causar isquemia focal con infarto. Esta ependimitis granular puede provocar hidrocefalia obstructiva. Puede verse necrosis gomosa. Los pacientes afectados pueden tener demencia progresiva (parálisis general). La afectación de las raíces posteriores (sensitivas) de la médula causa tabes dorsal, que se caracteriza por la pérdida de la sensibilidad postural y dolorosa, con ataxia y riesgo aumentado de sufrir traumatismos (articulación de Charcot).



FIGURA 19-90 Encefalitis vírica, vista microscópica

Las infecciones víricas del cerebro suelen afectar al parénquima cerebral (encefalitis), a veces en combinación con la afectación de las meninges (meningoencefalitis). Hay muchas infecciones víricas que pueden afectar al cerebro. Algunas, como las del virus de la rabia, afectan a áreas muy específicas, mientras que otras, como las causadas por echovirus, coxsackievirus o el virus del Nilo occidental, presentan una afectación más general. Aquí se ven infiltrados linfocitarios característicos en el parénquima cortical y alrededor de los vasos sanguíneos. Los pacientes pueden presentarse con fiebre y alteraciones mentales que pueden persistir durante días o semanas. El examen del LCR puede poner de manifiesto pleocitosis linfocitaria, moderado aumento de las proteínas y glucosa normal, en tanto que la tinción de Gram es negativa.

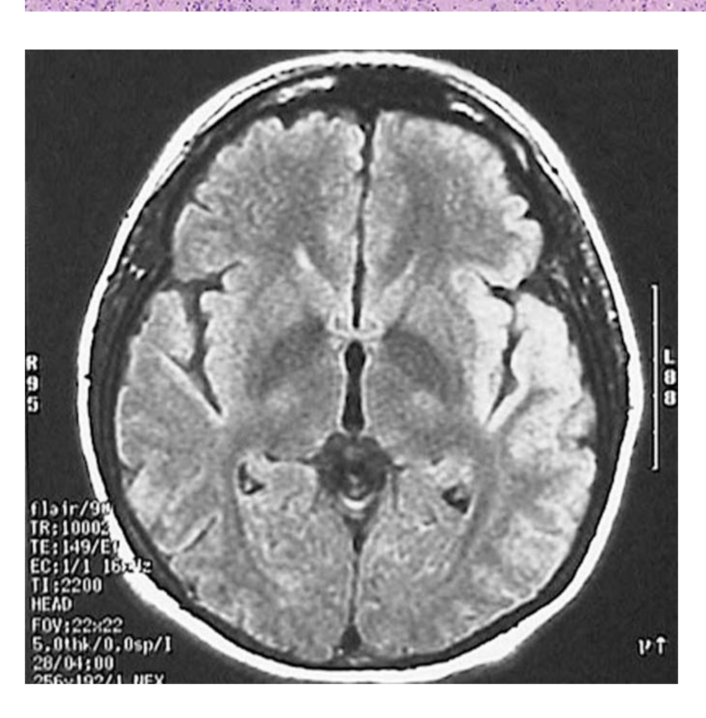


FIGURA 19-91 Meningoencefalitis vírica, resonancia magnética

En este corte axial hay una señal anormal muy hiperintensa, principalmente en el lóbulo temporal izquierdo y en el córtex insular adyacente, con extensión a las meninges. Estos hallazgos son compatibles con una meningoencefalitis vírica difusa. Este proceso a menudo se denomina *meningitis aséptica,* porque no se demuestran organismos bacterianos con la tinción de Gram ni con los cultivos habituales. Puede tener un comienzo agudo, similar a la meningitis bacteriana piógena, y con frecuencia está causada por virus. Algunos fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos y los antibióticos, pueden producir hallazgos similares, y entonces se aplica el término de *meningitis aséptica inducida por fármacos.* El LCR pone de manifiesto pleocitosis leucocitaria, proteínas elevadas y glucosa normal.



FIGURA 19-92 Encefalitis por herpes, vista macroscópica

La encefalitis por el virus del herpes simple (VHS) es rara pero presenta rasgos muy distintivos. La mayoría de los casos son esporádicos y pueden afectar incluso a individuos inmunocompetentes. Tan sólo un 10% de los pacientes tienen una historia previa de infección por VHS. Como se muestra aquí, la infección cerebral por VHS con frecuencia produce hemorragia en el lóbulo temporal. Como otras infecciones víricas, hay infiltrados celulares mononucleares, a veces con necrosis. Tanto VHS-1 como VHS-2 pueden producir estos hallazgos en los adultos, y también en los recién nacidos como infección congénita. La mayoría de los casos de encefalitis por VHS en los adultos están causados por VHS-1 y la evolución es de 4 a 6 semanas. La mayoría de los casos perinatales están causados por VHS-2.

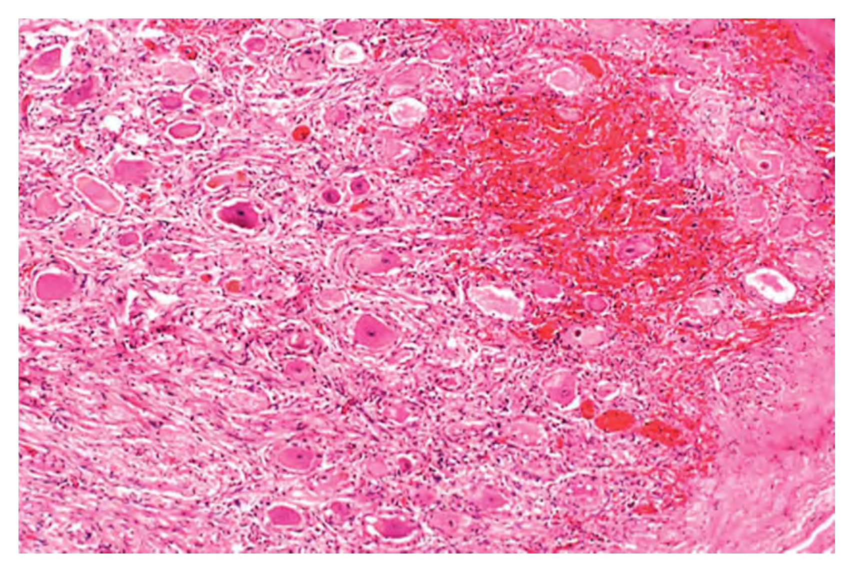


FIGURA 19-93 Infección por el virus de la varicela-zóster, vista microscópica

La varicela es una infección frecuente en la infancia y está causada por el virus de la varicela-zóster (VVZ). De forma característica es autolimitada, pero el virus persiste y queda latente en los ganglios de las raíces posteriores. Aproximadamente el 10% de los individuos infectados presentan un síndrome neurálgico postherpético. En épocas posteriores de la vida, la activación del virus puede producir el proceso doloroso conocido como zóster, que consiste en la aparición en adultos inmunodeprimidos de una erupción vesicular en un dermatomo inervado por un ganglio infectado. Como se muestra aquí, el VVZ reactivado produce lesiones hemorrágicas en los ganglios. En algunos pacientes inmunodeprimidos puede producirse una encefalitis aguda.



FIGURA 19-94 Infección congénita por citomegalovirus, vista macroscópica

La infección por citomegalovirus (CMV) puede ser congénita y causar ventriculoencefalitis hemorrágica necrosante, con extensa destrucción del cerebro. En esta imagen de autopsia tras muerte hay numerosas calcificaciones blancas periventriculares (◆). Este recién nacido fue infectado por CMV *in utero*. En los adultos inmunocomprometidos, como los que sufren la infección por VIH, el CMV puede producir una encefalitis extensa, de distribución primariamente subependimaria o periventricular.

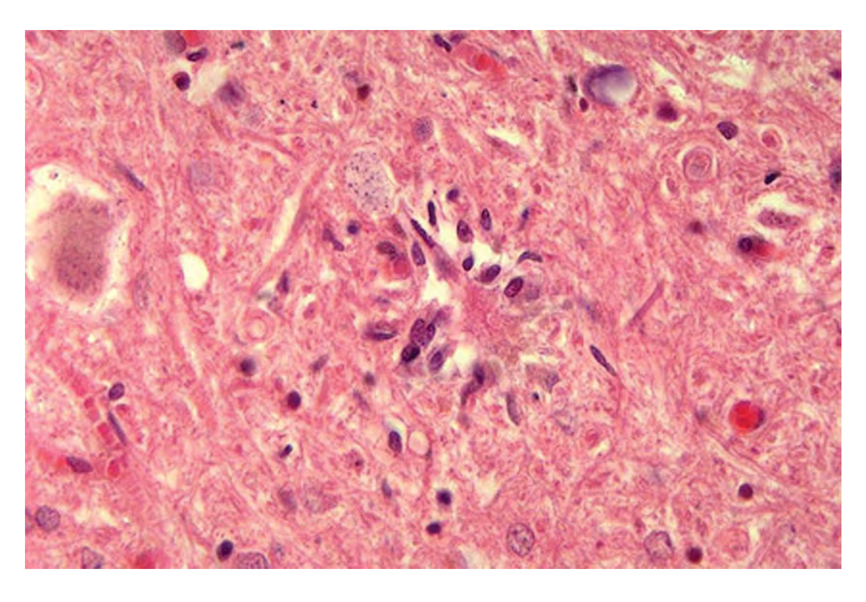


FIGURA 19-95 Poliomielitis, vista microscópica

La infección por poliovirus se caracteriza por la destrucción de las motoneuronas y la aparición de grupos de células inflamatorias en la sustancia gris de la médula espinal. En la poliomielitis aguda se produce neuronofagia que, como puede verse aquí, consiste en un pequeño grupo de células inflamatorias dispuestas alrededor de los restos de una neurona del asta anterior de la médula. El poliovirus es un enterovirus que puede causar la pérdida de las motoneuronas del asta anterior de la médula o del bulbo raquídeo en la fase aguda de la enfermedad. Como consecuencia, se produce parálisis flácida y atrofia muscular en la distribución de las neuronas afectadas. La gravedad de la infección determina el grado de afectación. Décadas después de la infección inicial puede presentarse el síndrome pospolio, con debilidad progresiva.

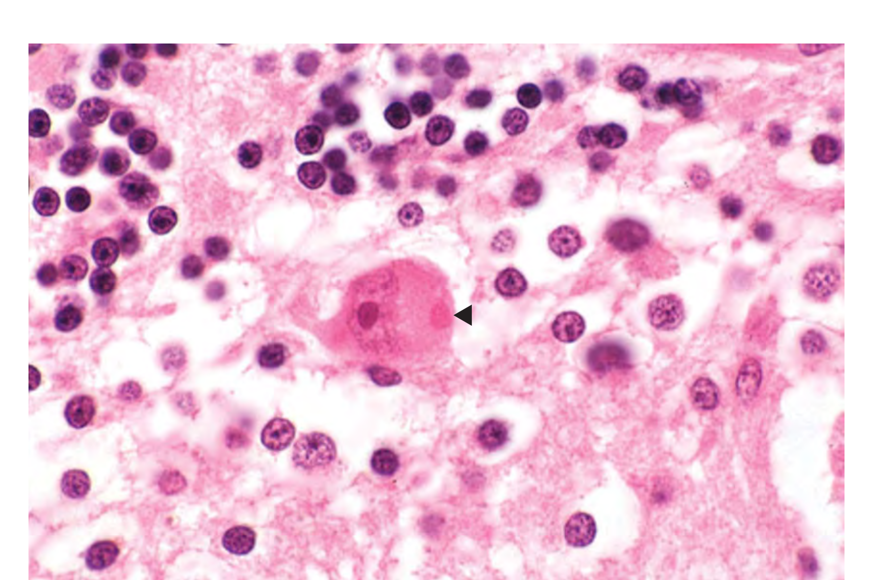


FIGURA 19-96 Rabia, vista microscópica

La rabia aún es prevalente en las zonas del mundo donde hay reservorios animales de esta enfermedad. Aquí se ve un cuerpo de Negri (◀) en el citoplasma de una célula de Purkinje. Ésta es la localización más frecuente, pero los cuerpos de Negri también pueden identificarse en las neuronas piramidales del hipocampo. Este virus viaja por vía intraaxonal desde el punto de la mordedura del animal, llevándole entre 1 y 3 meses desplazarse desde la periferia hasta el SNC. El virus luego se propaga por el SNC y causa inicialmente síntomas de malestar general, cefalea y fiebre, en tanto que pueden persistir las parestesias en la zona de la mordedura. Esto se sigue de hiperexcitabilidad con convulsiones, espasmo faríngeo y meningismo. A la larga, se produce parálisis flácida seguida del coma y la muerte.

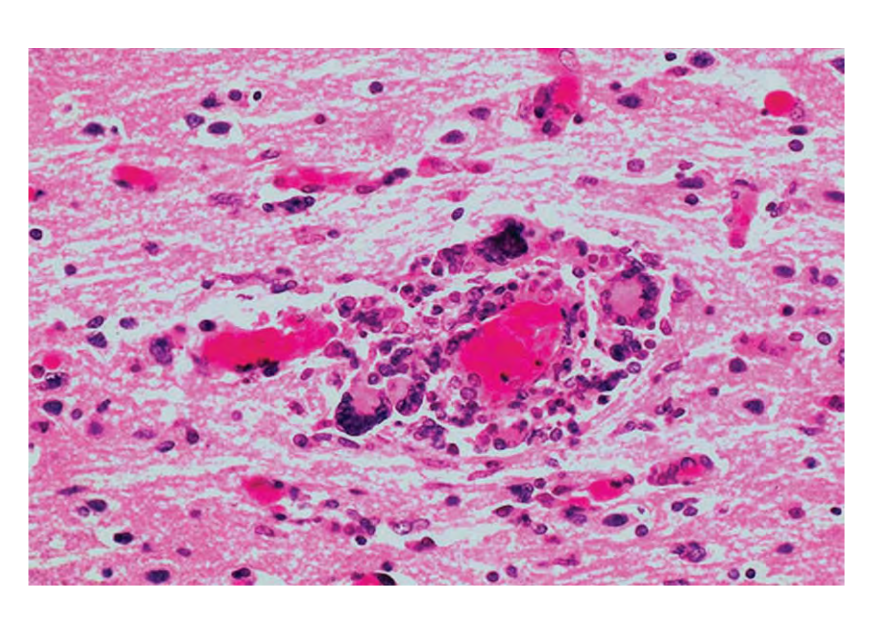


FIGURA 19-97 Encefalitis por VIH, vista microscópica

La infección por VIH con frecuencia afecta al cerebro valiéndose de los macrófagos que son transportados hasta allí desde los reservorios linfoides de la infección. Aquí se muestra una encefalitis por VIH, con una lesión focal (nódulo microglial) en la que se ven células multinucleadas perivasculares, las cuales pueden contener VIH. Hay pocos linfocitos debido al número cada vez más reducido de células CD4 (colaboradoras) que caracteriza a la infección por VIH. La encefalitis puede causar la pérdida progresiva de las funciones cognitivas y motoras, lo que se denomina *demencia del sida*. La infección aguda por VIH puede acompañarse de una meningitis aséptica.

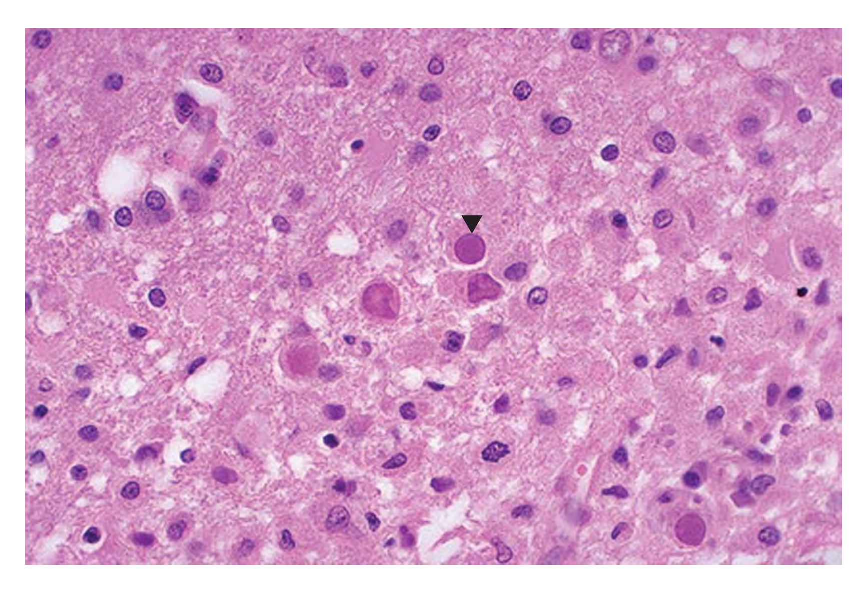


FIGURA 19-98 Leucoencefalopatía multifocal progresiva, vista microscópica

El papovavirus JC (poliomavirus) causa la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes inmunodeprimidos, como los enfermos de sida, probablemente por la reactivación del virus JC. En el examen macroscópico se observan áreas multifocales de granularidad de la sustancia blanca, similares a las placas de desmielinización de la esclerosis múltiple. Desde el punto de vista microscópico, las lesiones de la LMP tienen infiltrados monocitarios perivasculares, astrocitosis con grandes astrocitos atípicos (que tienen ocasionales figuras de mitosis) y, en el centro, macrófagos cargados de lípidos. En este caso se ven, en la periferia de las lesiones, oligodendrocitos con grandes núcleos esmerilados de color rosa oscuro (▼). Estos oligodendrocitos están infectados por el virus JC y sus núcleos contienen antígenos del virus.

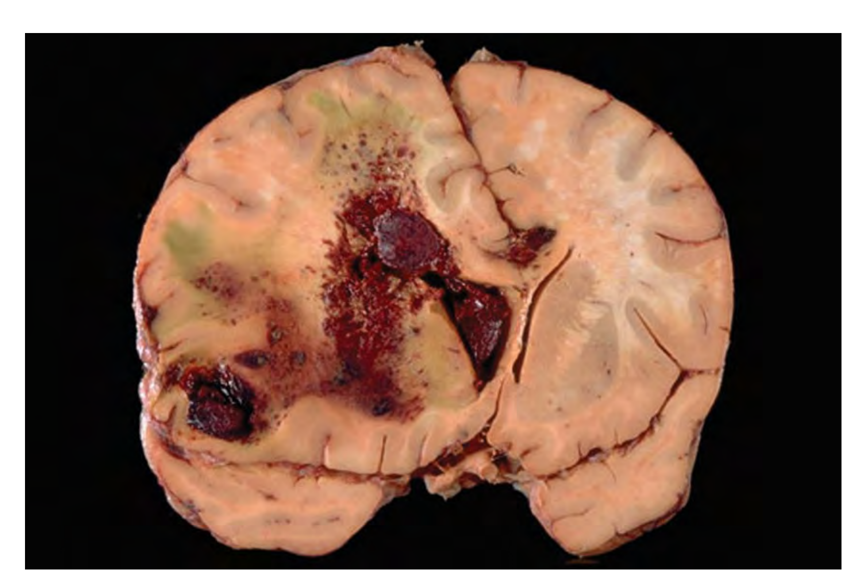


FIGURA 19-99 Aspergilosis, vista macroscópica

En este corte coronal del cerebro se ven áreas focales de hemorragia, con edema cerebral prominente y desviación de la línea media. Estos cambios eran secundarios a una infección diseminada por *Aspergillus* en un paciente inmunodeprimido con neutropenia pronunciada. El color verde está producido por los pigmentos biliares (oxidados a biliverdina por la fijación en formol), que han atravesado la barrera hematoencefálica destruida por las hifas invasivas. Las hifas ramificadas y septadas de *Aspergillus* tienen tendencia a causar invasión vascular con trombosis e infarto posterior.

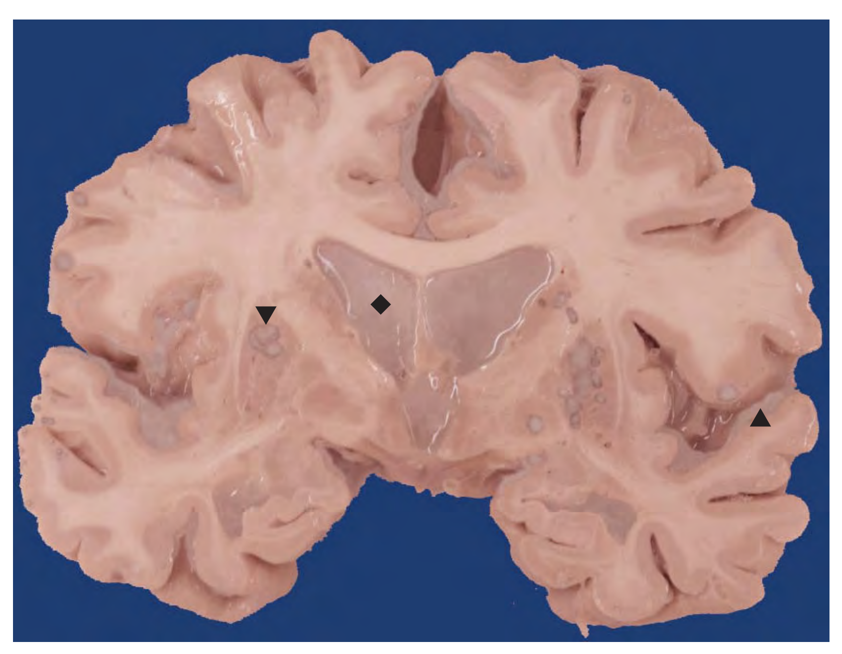


FIGURA 19-100 Meningitis criptocócica, vista macroscópica

Este corte coronal pone de manifiesto un grueso exudado mucoide en el espacio subaracnoideo (▲), los ventrículos (◆) y el parénquima cerebral (▼) en un paciente inmunodeprimido con meningitis por *Cryptococcus neoformans*. La acumulación perivascular de organismos puede ocasionar la formación de pequeños espacios quísticos en el cerebro.



FIGURA 19-101 Encefalitis por toxoplasma, tomografía computarizada

La infección por *Toxoplasma gondii* puede ser congénita o aparecer como una infección oportunista en los adultos inmunocomprometidos. En esta TC se observan varias lesiones con captación de contraste en anillo (▲) y áreas más oscuras de edema circundante. Estos abscesos múltiples son característicos de la toxoplasmosis cerebral del adulto. La vascularización de la pared fibrosa del absceso es responsable de la captación de contraste en anillo que se observa en la TC y la RM. Las infecciones congénitas por *Toxoplasma* pueden producir cerebritis con lesiones necrosantes multifocales que a veces se calcifican. El examen microscópico puede poner de manifiesto seudoquistes de *Toxoplasma* que contienen bradizoítos, pero suele necesitarse una tinción inmunohistoquímica para identificar los pequeños taquizoítos libres en los tejidos.

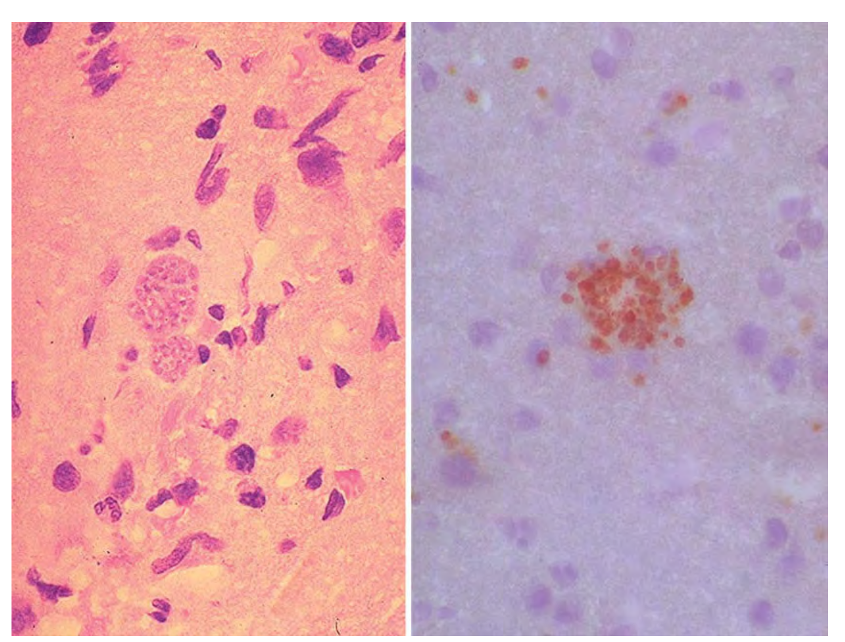




FIGURA 19-102 Toxoplasmosis, vista microscópica

La infección por *Toxoplasma gondii* puede asociarse a la presencia de seudoquistes, que se forman dentro de las células infectadas y cuya pared es la membrana plasmática. En la ilustración izquierda se ven seudoquistes en un nodulillo microglial de un paciente con sida. En la ilustración derecha, la tinción inmunohistoquímica con anticuerpos anti-*T. gondii* identifica los bradizoítos en el interior del seudoquiste y también taquizoítos libres en la vecindad. Los organismos se hacen cada vez más difíciles de detectar a medida que las lesiones se cronifican y organizan.

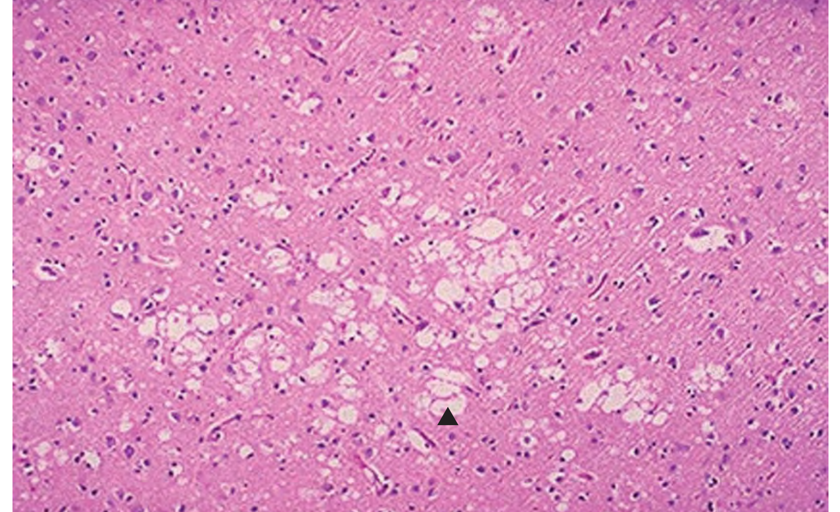


FIGURA 19-103 Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, vista microscópica

Las vacuolas (▲) que se ven en esta corteza cerebral son propias de la encefalopatía espongiforme de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). A medida que progresa la ECJ y desaparecen las neuronas, se produce una gliosis intensa en respuesta a la pérdida neuronal. La ECJ es una forma de demencia rápidamente progresiva. Aunque la enfermedad es transmisible, la mayoría de los casos son esporádicos. El agente de la ECJ es la proteína priónica (PrP), que es una sialoglucoproteína de la superficie de las neuronas. La proteína priónica normal (PrP^{c}) puede sufrir cambios conformacionales que la convierten en anormal (PrP^{Sc}, también llamada PrP^{res} por ser resistente a la proteasa), que se acumula y provoca la pérdida de función, la vacuolización y la muerte de las neuronas.

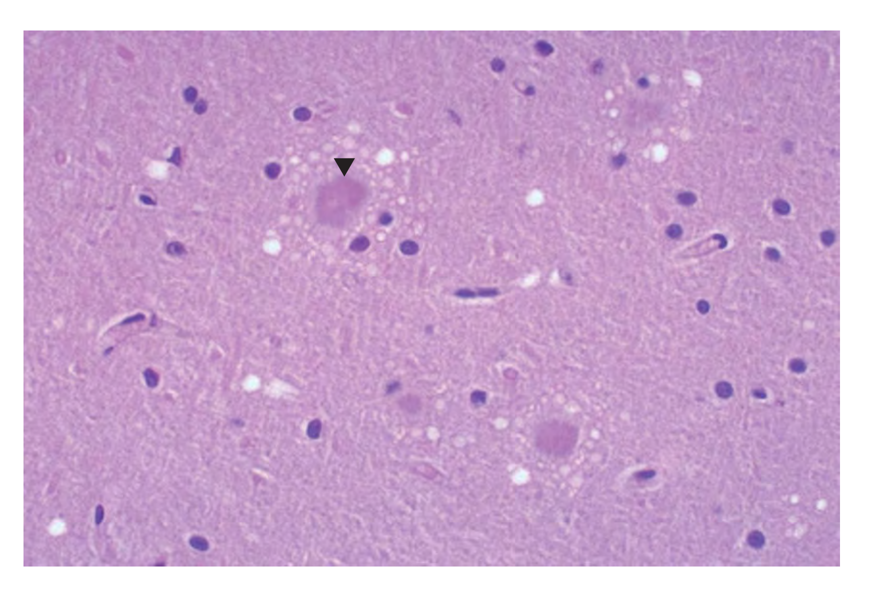


FIGURA 19-104 Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, vista microscópica

La relación de la encefalopatía espongiforme bovina (EEB), también llamada *enfermedad de las vacas locas*, con la encefalopatía espongiforme humana no está del todo clara. Un brote de EEB en el ganado vacuno de Inglaterra en la década de 1980 fue seguido por la aparición en la década de 1990 de casos raros de una enfermedad parecida a la ECJ, pero con una edad de comienzo más precoz, ausencia de los hallazgos electroencefalográficos clásicos, evolución más prolongada de la enfermedad y cambios espongiformes más extensos, con formación de placas (▼) como las que aparecen en la imagen. Estos casos se conocen como *variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob* (vECJ), y siguen apareciendo nuevos pacientes en las regiones donde fue prevalente la EEB.

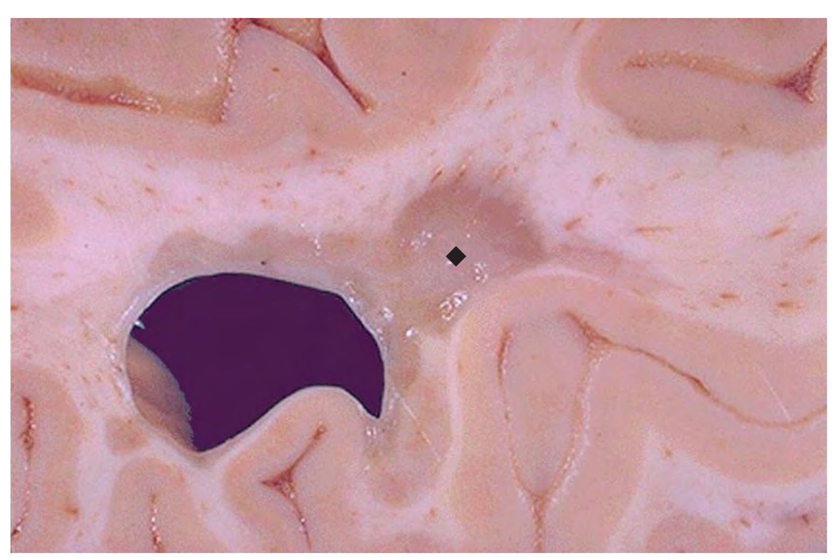


FIGURA 19-105 Esclerosis múltiple, vista macroscópica

Aquí se ve, en la sustancia blanca periventricular, una gran «placa» (◆) de desmielinización que tiene unos límites nítidos con la sustancia blanca normal adyacente. Estas placas tienen una coloración gris-parda y se asocian a un cuadro clínico de pérdida transitoria o progresiva de funciones neurológicas en la esclerosis múltiple (EM). Puesto que la EM es a menudo multifocal y, a la larga, las lesiones aparecen en diversas localizaciones de la sustancia blanca del SNC, las manifestaciones clínicas son muy variadas. La presencia de inflamación crónica alrededor de las placas de la EM sugiere un mecanismo inmunitario. Hay linfocitos CD4+ T_H1 que reaccionan contra los antígenos de la mielina, con secreción de citocinas como el interferón-γ que activan a los macrófagos.

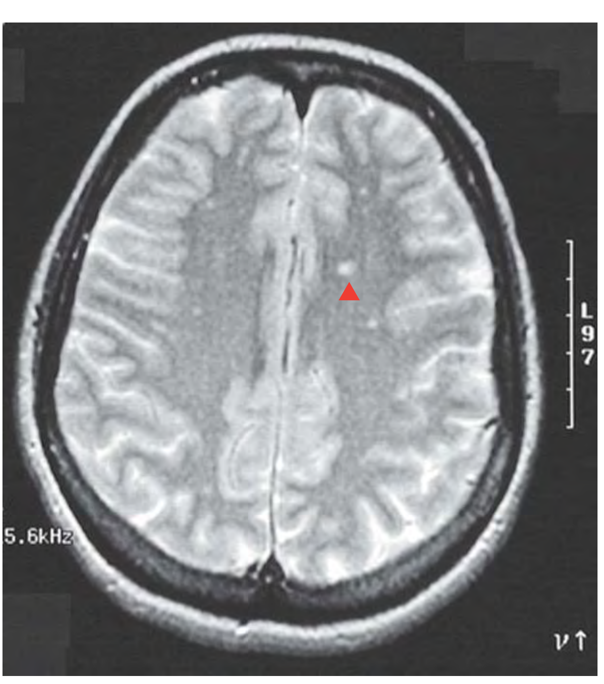


FIGURA 19-106 Esclerosis múltiple, resonancia magnética

En esta RM en T2 se observan pequeños focos brillantes, múltiples y bilaterales (▲), que corresponden a áreas de desmielinización en un paciente con exacerbación de EM. Puede afectarse la sustancia blanca en cualquier localización del cerebro y la médula espinal. La aparición en el LCR de proteínas aumentadas, principalmente de inmunoglobulina G con bandas oligoclonales en la electroforesis, es muy compatible con este diagnóstico. También puede detectarse proteína básica de la mielina en el LCR cuando hay desmielinización activa. En un tercio de los casos hay pleocitosis moderada en el LCR. Una manifestación clínica frecuente son las alteraciones visuales por neuritis óptica. La prevalencia de la EM es aproximadamente de 1 por 1.000 en la población general de Estados Unidos y Europa. La mayoría de los casos se presentan después de la adolescencia y antes de los 50 años, con una proporción mujer-hombre de 2:1. La mayoría de los pacientes tienen un curso de brotes y remisiones, con deterioro neurológico progresivo.

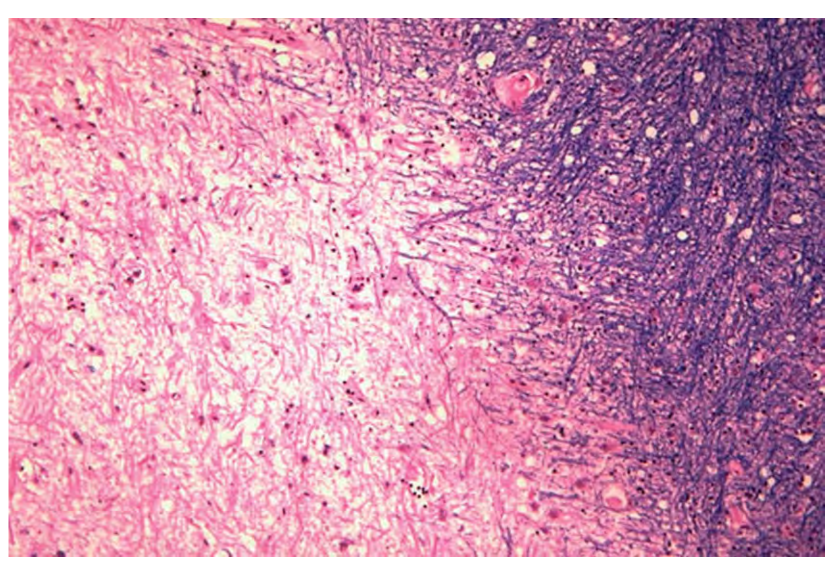


FIGURA 19-107 Esclerosis múltiple, vista microscópica

Esta tinción de mielina pone de manifiesto la ausencia de ésta en una placa bien delimitada de esclerosis múltiple, situada a la izquierda. Obsérvese que los axones (las delgadas hebras de color rosa pálido presentes en la placa) están relativamente bien preservados. En los márgenes de la placa, algunos axones aún conservan su vaina de mielina. A medida que la placa se hace quiescente y disminuye la inflamación, los oligodendrocitos decrecen en número y aparecen astrocitos en respuesta a la pérdida de mielina.



FIGURA 19-108 Enfermedad de Alzheimer, vista macroscópica

En este caso, tras retirar las meninges en la autopsia, se evidencia atrofia cerebral que afecta principalmente a los lóbulos frontal y parietal, pero también al temporal, con preservación relativa del lóbulo occipital. Esta atrofia, que se caracteriza por el adelgazamiento de las circunvoluciones y el ensanchamiento de los surcos, se debe a la enfermedad de Alzheimer (EA), la forma más común de demencia en los ancianos. Hay deterioro cognitivo progresivo, con pérdida de la memoria y, a la larga, afasia e inmovilidad. La prevalencia de la EA aumenta con la edad, de modo que la enfermedad llega a afectar a más del 40% de los individuos de edades superiores a los 85 años. La EA raramente da síntomas antes de los 50 años de edad, excepto en los individuos con el síndrome de Down. Entre el 5 y el 10% de los casos son familiares. El curso del inicio hasta la muerte suele ser de 5 a 10 años.

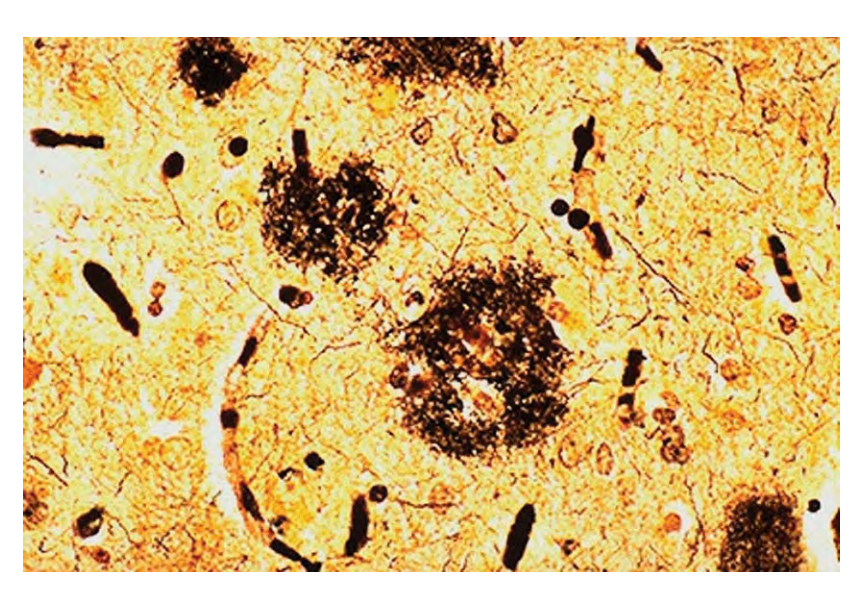


FIGURA 19-109 Enfermedad de Alzheimer, vista microscópica

Aquí se ven, con una tinción de plata, las placas neuríticas neocorticales de la EA. Hay depósitos extracelulares de proteína β-amiloide (Aβ), que es un péptido derivado de la proteína precursora de amiloide (APP). En las placas difusas, que son más numerosas y pequeñas, tan sólo está presente la Aβ, que forma masas filamentosas. Sin embargo, las placas neuríticas diagnósticas también contienen neuritas distróficas dilatadas y tortuosas, microglía y astrocitos reactivos circundantes. Las placas son más numerosas en el neocórtex y el hipocampo. El diagnóstico de la EA se hace al comprobar que el número de placas es superior a lo que cabría esperar para la edad del individuo. Esta forma de demencia se caracteriza principalmente por la pérdida progresiva de memoria, con incapacidad creciente para llevar a cabo actividades de la vida diaria.

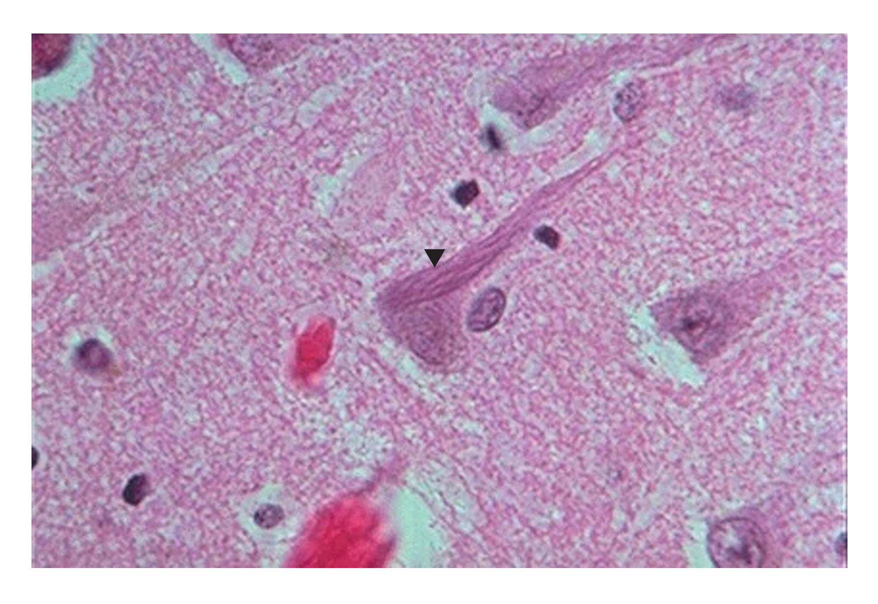


FIGURA 19-110 Enfermedad de Alzheimer, vista microscópica

Aquí se ve un ovillo neurofibrilar (▼) de la EA. Los ovillos neurofibrilares se localizan en el citoplasma neuronal y consisten en una maraña de filamentos intermedios, junto con proteínas hiperfosforiladas asociadas a microtúbulos, como tau y MAP2. Los ovillos también contienen ubicuitina. El defecto bioquímico principal en la EA es la pérdida del neurotransmisor acetilcolina en el córtex cerebral. Los defectos genéticos asociados a la EA son mutaciones que afectan al gen *APP* en el cromosoma 21, los genes de la *presenilina 1* y *2* en los cromosomas 14 y 1, respectivamente, y el alelo 4 del gen de la *apolipoproteína E* en el cromosoma 19.

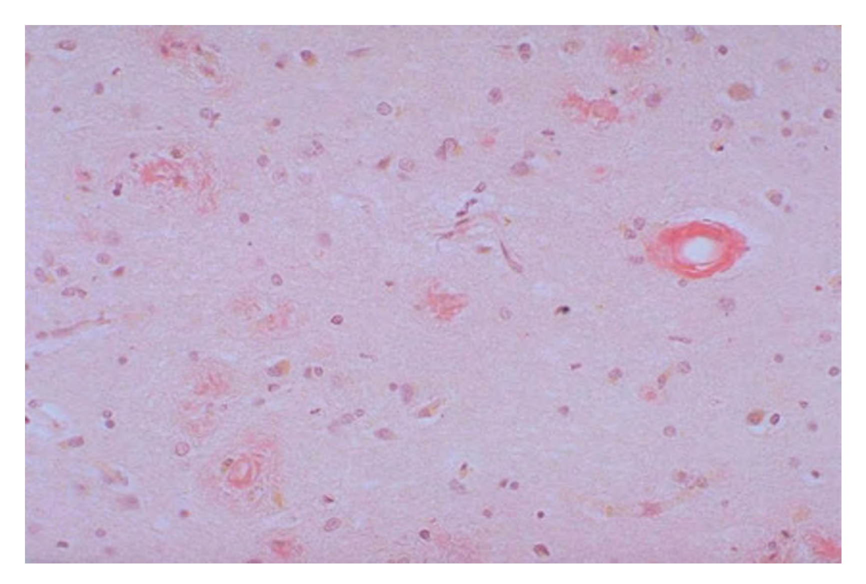


FIGURA 19-111 Enfermedad de Alzheimer, vista microscópica

En este caso de EA, la tinción de rojo Congo pone de manifiesto placas neuríticas con un centro de amiloide. También se observa depósito de amiloide en una pequeña arteria cerebral periférica. La Aβ de la EA puede depositarse en los vasos corticales, principalmente en las arterias pequeñas y las arteriolas, produciendo la angiopatía amiloidea. Estos pequeños vasos tienen tendencia a sangrar, dando lugar a hemorragias corticales que con frecuencia se extienden al espacio subaracnoideo. Es interesante notar que el gen que codifica la proteína precursora de amiloide (APP) se localiza en el cromosoma 21, y los individuos con trisomía 21 desarrollan la EA si sobrepasan la edad de 40 años.



FIGURA 19-112 Enfermedad de Pick, vista macroscópica

En esta vista sagital del cerebro se aprecia una atrofia muy pronunciada de los lóbulos frontal y temporal (lobular), con gran adelgazamiento de las circunvoluciones, que es debida a una forma de demencia mucho menos común, conocida como *enfermedad de Pick*. La atrofia cerebral puede ser asimétrica. Las manifestaciones clínicas son similares a las de la enfermedad de Alzheimer, pero con alteraciones del lenguaje y cambios del comportamiento más pronunciados. Desde el punto de vista microscópico, hay pérdida importante de neuronas corticales y gliosis. En el neocórtex están presentes los cuerpos de Pick, que son inclusiones citoplasmáticas positivas para las tinciones de plata. Pueden encontrarse mutaciones en el gen de *tau*, que codifica una proteína microtubular asociada a los cuerpos de Pick.

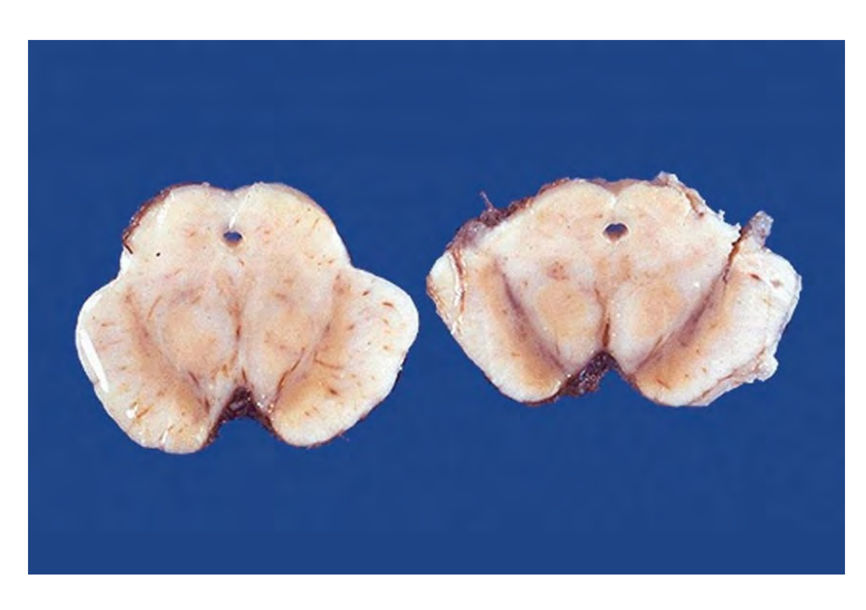


FIGURA 19-113 Enfermedad de Parkinson, vista macroscópica

Bajo el término enfermedad de Parkinson (EP) se incluyen diversos procesos de diferente etiología que afectan primariamente a los grupos de neuronas pigmentadas, como las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. Los pacientes suelen presentarse con problemas del movimiento, como marcha festinante, rigidez de los miembros en rueda dentada, limitación de los movimientos voluntarios, inexpresividad facial y temblor en reposo. Con frecuencia no hay deterioro mental, pero algunos pacientes pueden demenciarse a medida que progresa la enfermedad. La EP idiopática suele iniciarse en individuos mayores de 55 años y sigue un curso lentamente progresivo. Obsérvese, a la izquierda, la pérdida de pigmentación de la sustancia negra mesencefálica, y compárese con la sustancia negra normal, a la derecha.

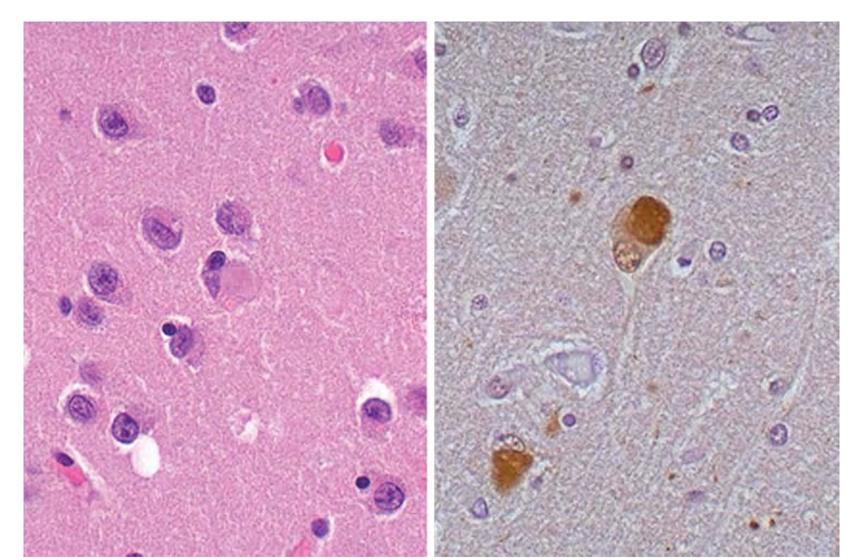


FIGURA 19-114 Enfermedad de cuerpos de Lewy, vista microscópica

Entre el 10 y el 15% de los pacientes con síntomas parkinsonianos también desarrollan demencia y en estos pacientes aparecen cuerpos de Lewy en el córtex cerebral, así como en el citoplasma de las neuronas pigmentadas de la sustancia negra. Cuando la demencia es el rasgo primario, la enfermedad se denomina *demencia con cuerpos de Lewy* (DCL), cuyas manifestaciones clínicas son similares a las de la EA. Para el diagnóstico de la DCL deben identificarse en el neocórtex los cuerpos de Lewy, que con la tinción de hematoxilina-eosina se ven como cuerpos laminados de color rosado con un halo periférico. Las tinciones inmunohistoquímicas con anticuerpos anti-ubicuitina (ilustración derecha) y anti-α-sinucleína son positivas en los cuerpos de Lewy.



FIGURA 19-115 Enfermedad de Huntington, vista macroscópica

Una mutación dominante de un gen del cromosoma 4, que codifica una proteína llamada huntingtina, hace que el individuo afectado desarrolle entre los 20 y los 50 años de edad movimientos coreiformes, cambios de carácter o un comportamiento psicótico. El gen anormal contiene un aumento del número de repeticiones del trinucleótido CAG. Mientras mayor sea el número de repeticiones, más pronto comienza la enfermedad. Son raras las nuevas mutaciones espontáneas. Hay una pérdida importante de las neuronas de pequeño tamaño en el caudado y el putamen, con astrocitosis reactiva. Como se aprecia en la imagen, la cabeza del caudado ha disminuido de tamaño y se ha producido la dilatación *ex vacuo* de los ventrículos laterales. Hay pérdida de ácido γ-aminobutírico (GABA), encefalia y sustancia P.



FIGURA 19-116 Ataxia de Friedreich, vista macroscópica

Se trata de una enfermedad autosómica recesiva con expansiones de las repeticiones del trinucleótido GAA en el gen de la *frataxina* del cromosoma 9q. Aquí se observa atrofia del núcleo dentado (◆) del cerebelo y adelgazamiento de las vías eferentes. Los pacientes también tienen síntomas sensitivos, junto con ataxia por pérdida de los cordones posteriores de la médula espinal y de los haces espinocerebelosos. Las repeticiones de trinucleótidos parecen alterar la producción de la proteína frataxina, que está implicada en el procesamiento normal del hierro en las mitocondrias. Muchos pacientes mueren por arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca congestiva debida a miocardiopatía con inflamación y fibrosis de las fibras musculares cardíacas.

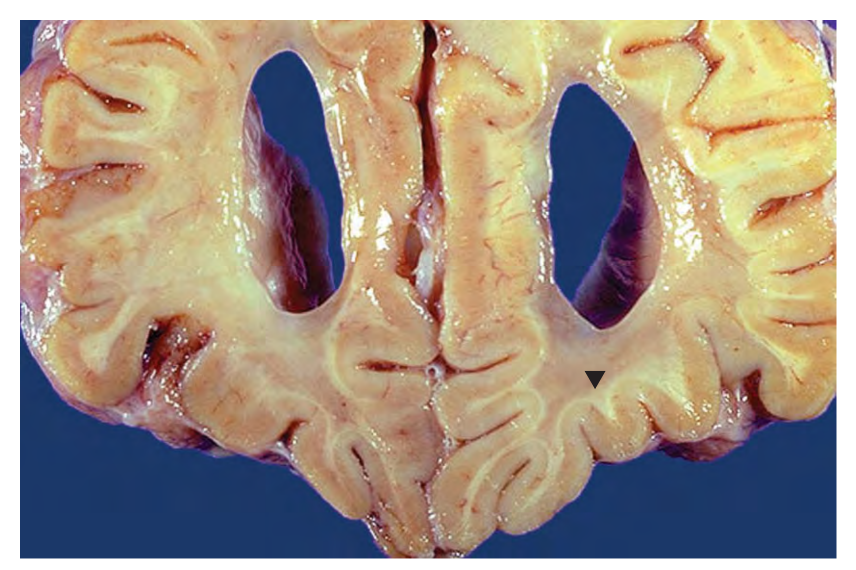


FIGURA 19-117 Leucodistrofia metacromática, vista macroscópica

La leucodistrofia metacromática es una rara enfermedad de depósito de herencia autosómica recesiva que afecta a la sustancia blanca y está causada por la deficiencia de arilsulfatasa A. En los lisosomas de los macrófagos se produce una acumulación del esfingolípido sulfato de cerebrósido que es responsable de la metacromasia con la tinción del azul de toluidina. Este lípido es abundante en la mielina y el depósito de éste afecta principalmente a la sustancia blanca. Los pacientes sufren de desmielinización progresiva, que causa síntomas neurológicos diversos. La enfermedad es letal y no hay tratamiento disponible. Obsérvense, en este corte coronal de los lóbulos frontales, el adelgazamiento pronunciado de la sustancia blanca y su cambio de color (▼), con preservación de las fibras en «U» en la profundidad de los surcos.

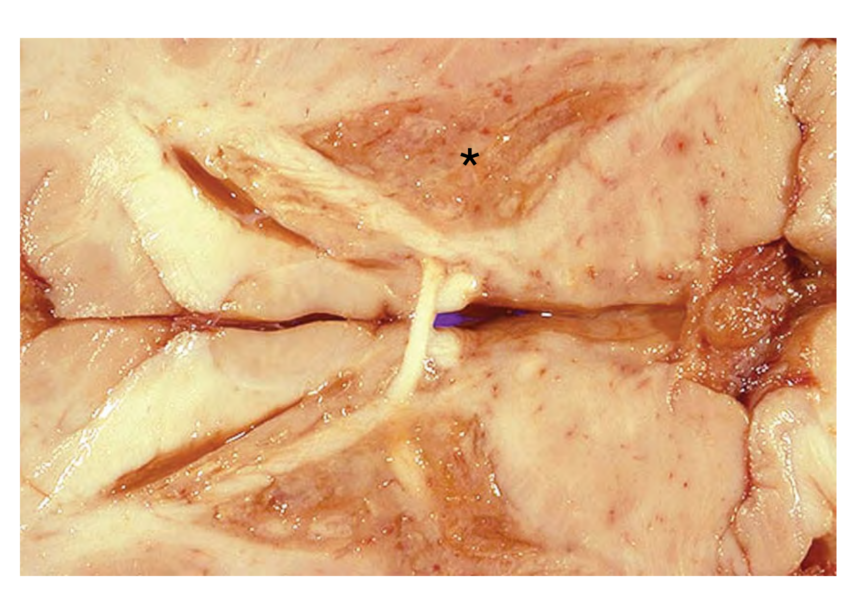


FIGURA 19-118 Enfermedad de Leigh, vista macroscópica

La enfermedad de Leigh es una forma de encefalopatía necrosante subaguda caracterizada por la aparición, en los niños, de acidosis láctica, retraso psicomotor, dificultades de alimentación, hipotonía o debilidad y ataxia. Con frecuencia también hay distonías, temblor, corea e incluso mioclonías. Esta enfermedad es secundaria a anomalías de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias y el patrón de herencia puede ser tanto autonómico recesivo como mitocondrial. En este corte axial se observan en el putamen lesiones bilaterales de aspecto necrótico (*), que corresponden a áreas de señal hiperintensa en la RM en T2.



FIGURA 19-119 Enfermedad de Wernicke, vista macroscópica

En este corte coronal del cerebro se observan pequeñas hemorragias petequiales en los cuerpos mamilares (y también en el conjunto de los núcleos del tronco del encéfalo), que son características de la enfermedad de Wernicke. Se trata de una complicación de la deficiencia de tiamina, que afecta más a menudo en los pacientes con historia de alcoholismo crónico. La oftalmoplejía que presentan puede regresar con la administración de tiamina. En la forma crónica de la enfermedad, denominada *psicosis de Korsakoff*, los cuerpos mamilares están atróficos. El espectro completo de la enfermedad suele recibir el nombre de *síndrome de Wernicke-Korsakoff*.

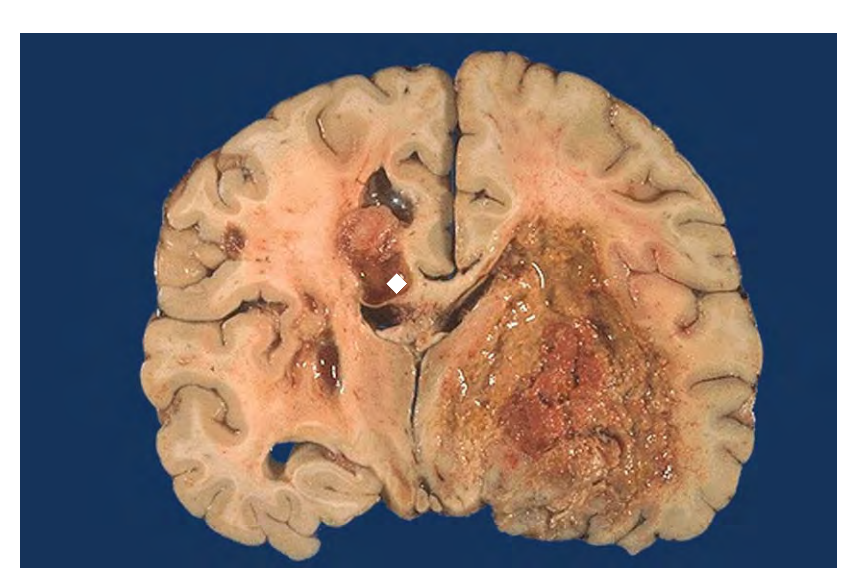


FIGURA 19-120 Glioblastoma multiforme, vista macroscópica

Los gliomas son responsables de más del 80% de todos los tumores cerebrales primarios de los adultos. La mayoría se localiza por encima de la tienda del cerebelo, en los hemisferios cerebrales, y están mal circunscritos. Aquí se ve la peor forma de glioma, el glioblastoma multiforme (GBM). Obsérvese, en este corte coronal, que esta gran masa tiene necrosis extensa, atraviesa la línea media (◆) e invade el hemisferio contralateral. Los pacientes pueden presentarse con convulsiones, cefaleas o déficits neurológicos focales. Aunque esta neoplasia es muy agresiva localmente, raras veces metastatiza fuera del SNC.



FIGURA 19-121 Glioblastoma multiforme, resonancia magnética

Esta RM axial en T2 pone de manifiesto un gran GBM que afecta a la mayor parte del hemisferio cerebral anterior derecho. El tumor, que capta contraste, es heterogéneo y tiene necrosis central, edema y bordes irregulares. Cruza la línea media por el cuerpo calloso y se extiende al hemisferio cerebral contralateral. El tumor no es resecable, aunque la radiación y la quimioterapia pueden añadir meses a la supervivencia del paciente. Los gliomas pueden comenzar como neoplasias de bajo grado que a menudo tienen mutaciones que inactivan al gen supresor tumoral *p53* y, a medida que progresan a lesiones de más alto grado como el GBM, hay amplificación de *PDGF-A*. Este patrón de progresión tumoral recibe el nombre de *glioblastoma secundario*, y es más frecuente en los pacientes más jóvenes. En cambio, el glioblastoma primario, que afecta a pacientes de mayor edad, no surge por progresión de un glioma de bajo grado, y se caracteriza por defectos genéticos como la amplificación del gen *EGFR*, la sobreexpresión de *MDM2*, la deleción de *p16* o la mutación de *PTEN*.

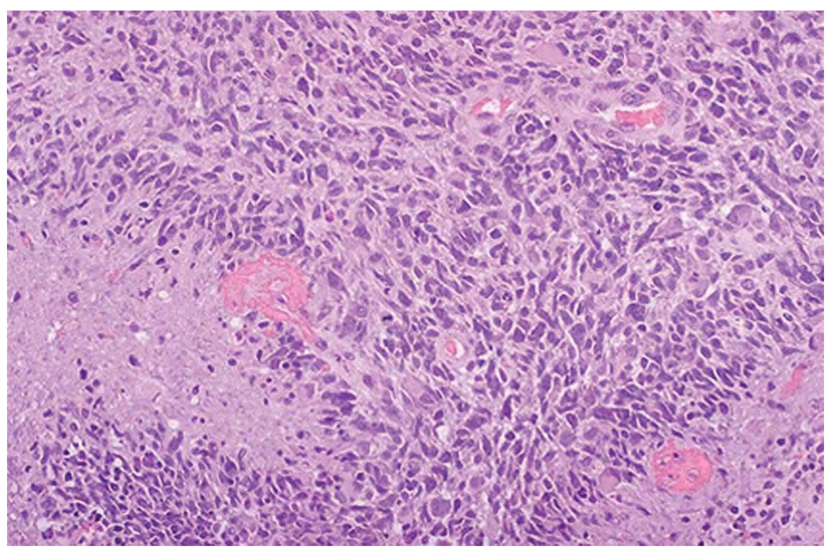


FIGURA 19-122 Glioblastoma multiforme, vista microscópica

Este GBM es muy celular y tiene hipercromasia y pleomorfismo pronunciados. Obsérvese la vascularización prominente, así como el área de necrosis presente a la izquierda, con una seudoempalizada de células neoplásicas alrededor. Esta necrosis con seudoempalizada es característica del GBM. Las células del GBM pueden infiltrar ampliamente, en particular a lo largo de los haces de sustancia blanca e incluso a través del LCR.

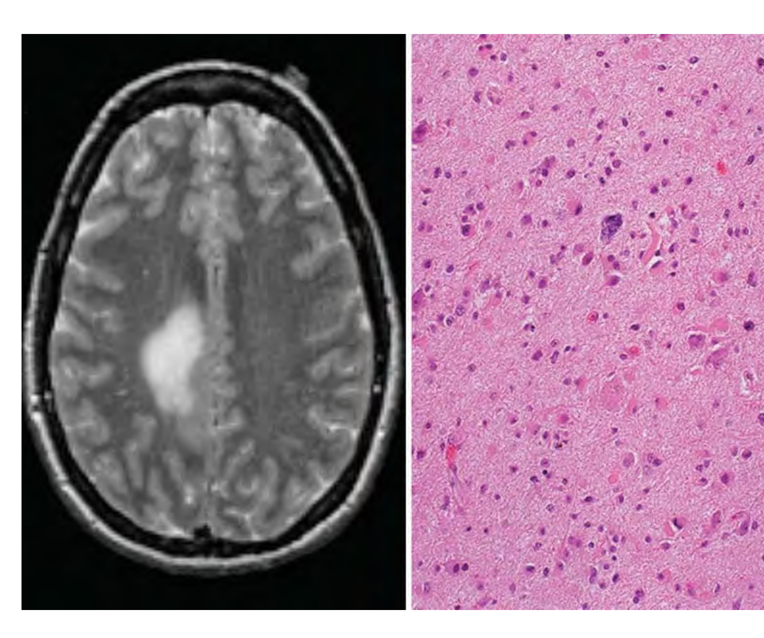
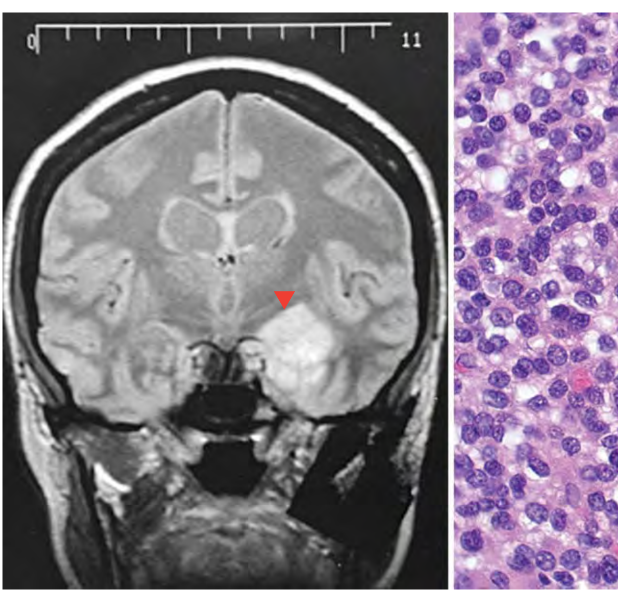


FIGURA 19-123 Astrocitoma, resonancia magnética y vista microscópica

El astrocitoma difuso fibrilar es una forma de glioma que es de bajo grado y, si bien no invade tan extensamente como el GBM, no es una masa bien delimitada, como puede verse en la RM axial en T2 de la ilustración izquierda. Estos gliomas tienden a captar contraste debido a su vascularización anormal. En la ilustración derecha, este astrocitoma pone de manifiesto aumento de la celularidad y pleomorfismo, en comparación con el cerebro normal, pero en mucho menos grado que el GBM. Obsérvese la célula muy pleomorfa en la zona centrosuperior. El curso clínico puede ser lentamente progresivo durante años, pero los astrocitomas tienen una tendencia a hacerse más anaplásicos con el tiempo, a medida que se acumulan las alteraciones genéticas en las células neoplásicas, y entonces se produce un deterioro más rápido.



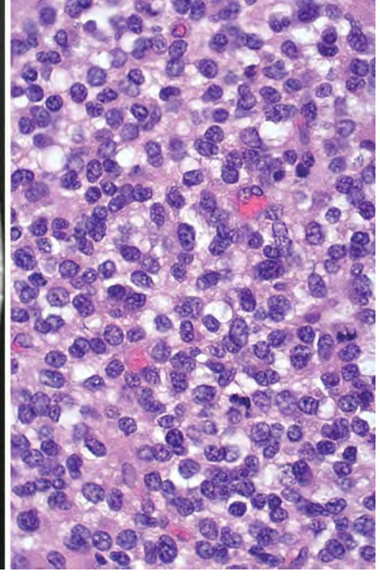
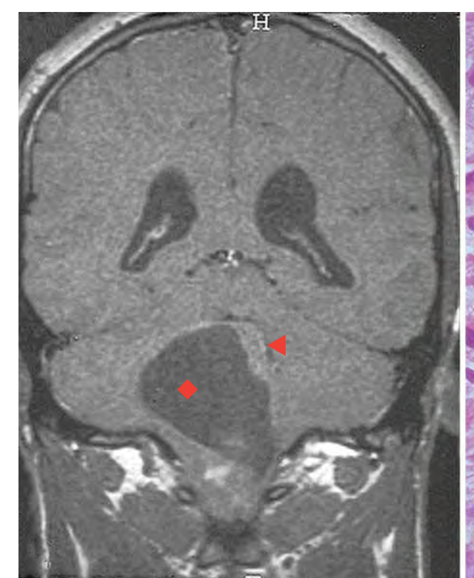


FIGURA 19-124 Oligodendroglioma, resonancia magnética y vista microscópica

Esta RM coronal con contraste pone de manifiesto un oligodendroglioma (▼) en el lóbulo temporal izquierdo. Este tipo de glioma tiende a ser bien circunscrito, con áreas quísticas y calcificación focal. Capta contraste como consecuencia de la rica red vascular tumoral, con numerosos capilares que establecen anastomosis entre sí. Los oligodendrogliomas constituyen entre el 5 y el 15% de todos los gliomas; suelen afectar a los hemisferios cerebrales, habitualmente a la sustancia blanca, de los adultos en la cuarta y quinta décadas de la vida. Los oligodendrogliomas clásicos tienen núcleos redondos azules y citoplasmas claros. La mayoría tiene anomalías citogenéticas que afectan a los cromosomas 1p y 19q. Tienden a ser lentamente progresivos a lo largo de los años y el pronóstico suele ser mejor que para otros gliomas.



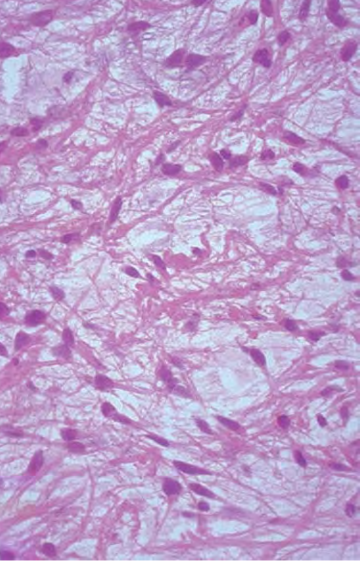


FIGURA 19-125 Astrocitoma pilocítico juvenil, resonancia magnética y vista microscópica

En la RM coronal de la ilustración izquierda se observa un gran quiste cerebeloso (◆) con un pequeño nódulo mural (◄). Éste es el aspecto característico del astrocitoma pilocítico juvenil, que afecta más a menudo a los niños y se localiza sobre todo en el cerebelo. También puede localizarse en el nervio óptico, el suelo del tercer ventrículo o los hemisferios cerebelosos. Se trata de tumores astrocitarios de bajo grado que tienen un crecimiento lento y apenas infiltran, por lo que el pronóstico es bueno tras la resección quirúrgica. En la ilustración derecha se ven los cambios microquísticos y los pilocitos, con largos y delgados procesos con positividad inmunohistoquímica para la proteína glial fibrilar ácida, como los de otros gliomas.

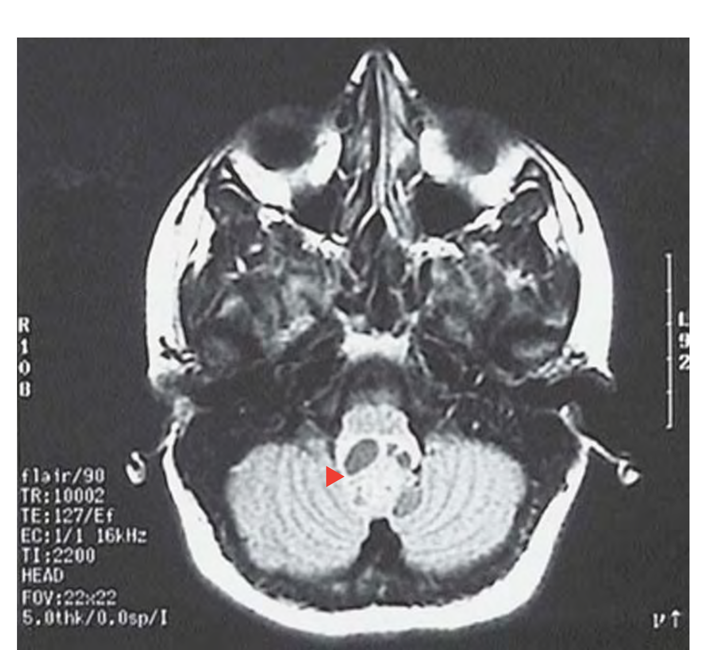


FIGURA 19-126 Ependimoma, tomografía computarizada

En esta TC de la cabeza se observa una masa brillante bien delimitada (▶) que ocupa el cuarto ventrículo y presenta áreas quísticas. Ésta es la localización más frecuente del ependimoma en los niños. Esta neoplasia se origina en las células del revestimiento ependimario. El tumor, al aumentar de tamaño, puede bloquear la circulación del LCR en el cuarto ventrículo y producir hidrocefalia. Aunque los ependimomas suelen no ser invasivos, pueden diseminarse por el LCR y ser difíciles de extirpar. En los adultos, la mayoría de los ependimomas se localizan en la médula espinal y algunos se asocian a la neurofibromatosis tipo 2.

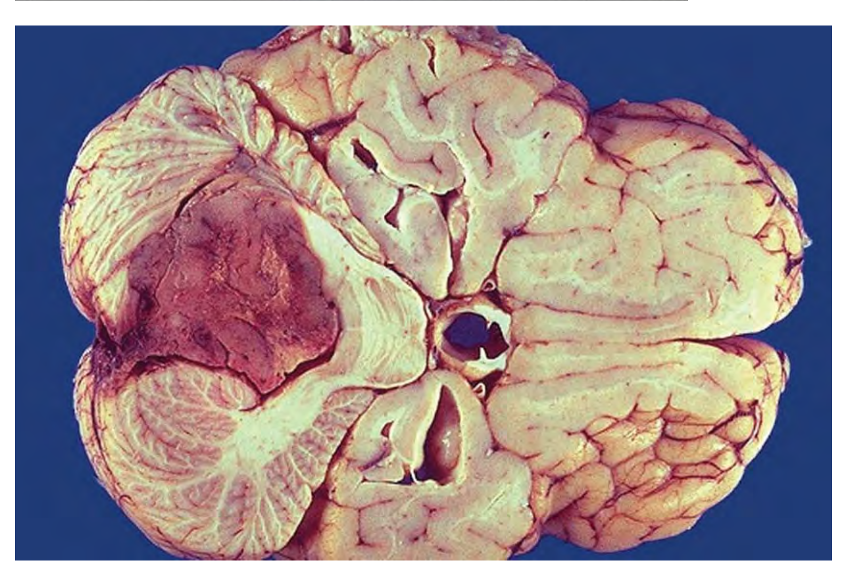


FIGURA 19-127 Ependimoma, vista macroscópica

Este corte horizontal (axial) del cerebro pone de manifiesto un gran ependimoma rojizo bien delimitado que ocupa y expande el cuarto ventrículo. Los ependimomas suelen ser neoplasias de crecimiento lento, pero la localización en el cuarto ventrículo dificulta la resección completa, de modo que el pronóstico global en esta localización es malo.

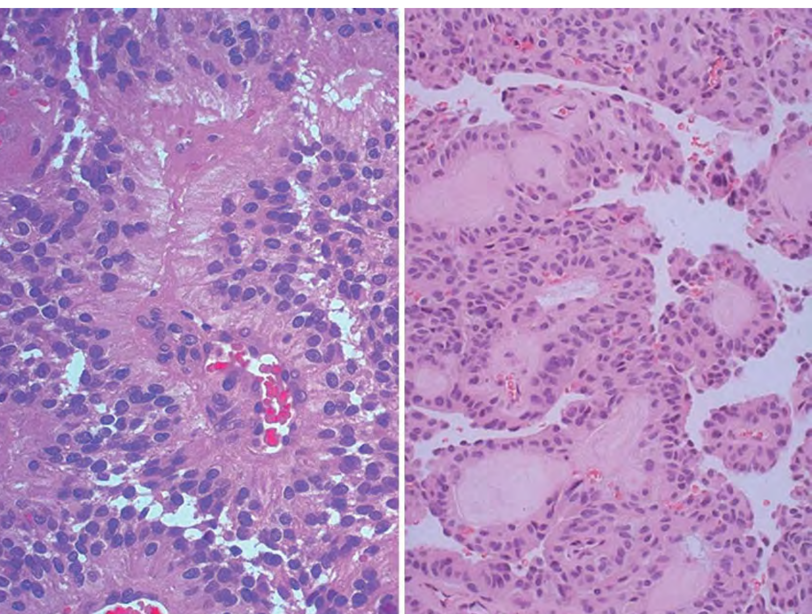


FIGURA 19-128 Ependimoma, vista microscópica

Como se ve en la ilustración izquierda, el aspecto microscópico de este ependimoma del cuarto ventrículo se caracteriza por un patrón de formación de rosetas en las que las células tumorales se disponen alrededor de un vaso central (seudorrosetas perivasculares). Los procesos ependimarios son positivos para la proteína glial fibrilar ácida. En la ilustración derecha hay un ependimoma mixopapilar que, como es característico, procede de la región del *filum terminale* de la médula espinal de un adulto. Obsérvese que las células tumorales cuboideas se disponen alrededor de papilas que tienen un centro de tejido conectivo mixoide.

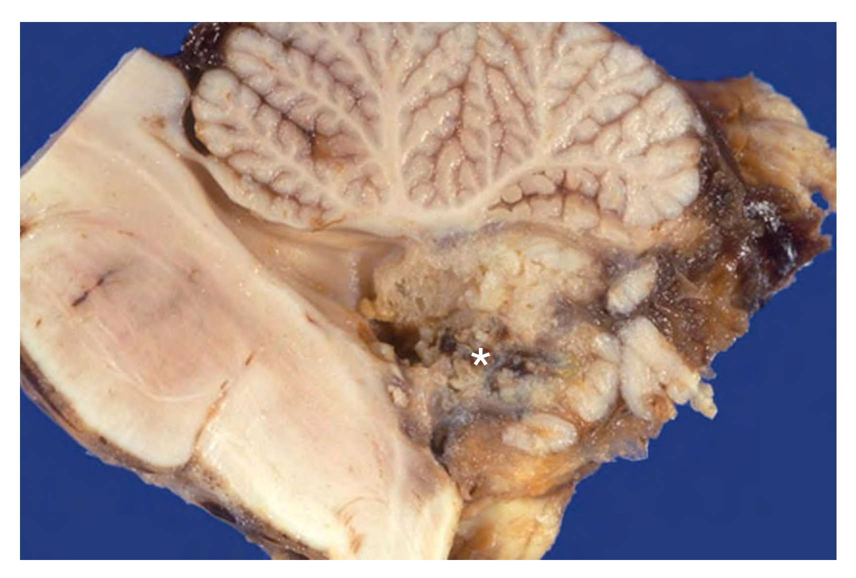


FIGURA 19-129 Meduloblastoma, vista macroscópica

Este corte sagital pone de manifiesto una masa irregular de la fosa posterior (*) que se localiza cerca de la línea media del cerebelo y se extiende al cuarto ventrículo, por encima del tronco del encéfalo. El meduloblastoma es uno de los tumores de «células pequeñas redondas azules» y afecta con más frecuencia a los niños. Estos tumores son muy malignos y se extienden al espacio subaracnoideo, sembrando el canal medular a través del LCR. En este tumor hay alteraciones citogenéticas del cromosoma 17.



FIGURA 19-130 Meduloblastoma, resonancia magnética

Esta RM axial de la fosa posterior pone de manifiesto, en el cerebelo, una masa irregular y heterogénea (*), con alguna captación de contraste. Los meduloblastomas se originan en el vermis cerebeloso de los niños, donde pueden ocluir el cuarto ventrículo y causar hidrocefalia. En los pacientes de más edad, estos tumores se originan con más frecuencia en los hemisferios cerebelosos. Aproximadamente el 30% de los meduloblastomas afectan a pacientes entre los 15 y los 35 años de edad. Dos tercios afectan a pacientes menores de 15 años.

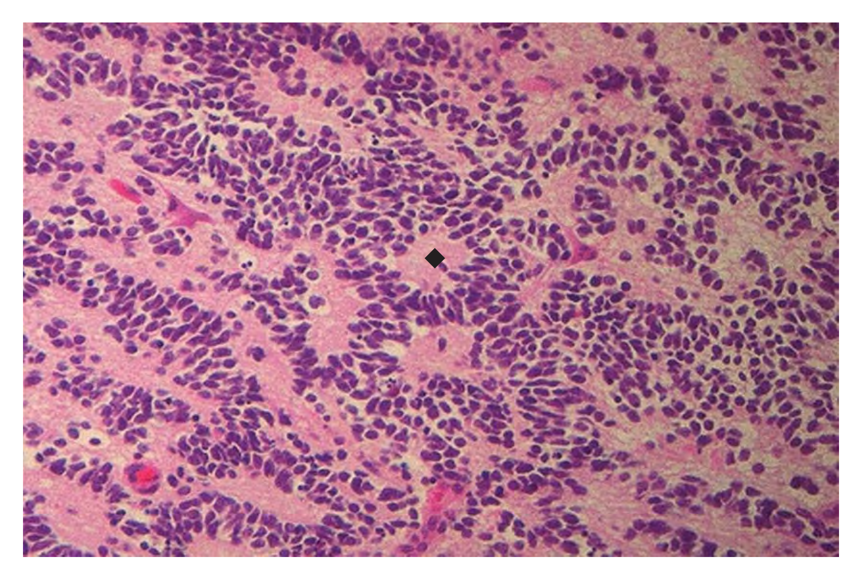


FIGURA 19-131 Meduloblastoma, vista microscópica

Aquí se ven células pequeñas redondas azules, pobremente diferenciadas, con citoplasmas poco abundantes y núcleos hipercromáticos. Estas células forman rosetas (◆) denominadas *rosetas de Homer Wright*. Se trata de una neoplasia con cambios histológicos malignos. Con frecuencia hay abundantes figuras de mitosis. La localización a menudo dificulta la resección completa. Aunque es agresivo, este tumor es radiosensible.

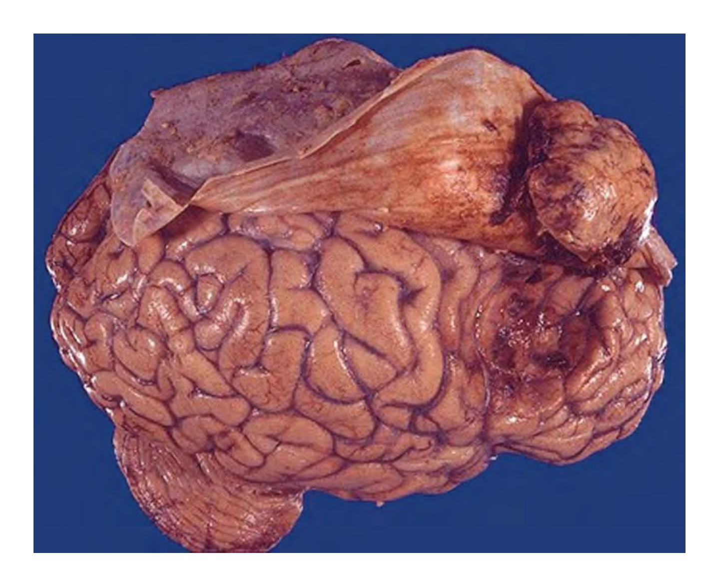


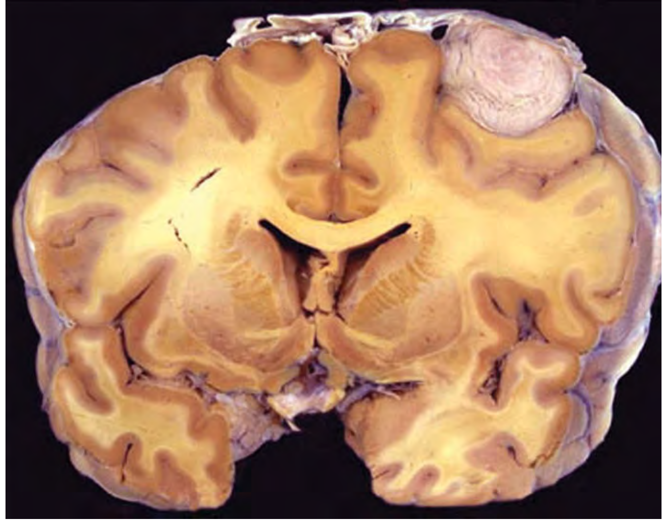
FIGURA 19-132 Meningioma, resonancia magnética

Esta RM coronal pone de manifiesto un meningioma que se origina en la región parasagital, sobre el lóbulo frontal derecho. Los meningiomas a menudo se comportan de forma benigna, crecen muy lentamente y en raras ocasiones se asocian a hernia. Las localizaciones más frecuentes del meningioma son la convexidad parasagital, la convexidad lateral, el ala del esfenoides, el surco olfatorio bajo el lóbulo frontal, la silla turca y el gran agujero occipital. Con menos frecuencia se originan en el sistema ventricular.

FIGURAS 19-133 y 19-134 Meningioma, vista macroscópica

Obsérvese cómo cada uno de estos meningiomas bajo la duramadre ha comprimido el hemisferio cerebral subyacente. Estas neoplasias, que proceden de las células de la aracnoides, suelen ser masas bien circunscritas y resecables. En raras ocasiones, los meningiomas pueden ser más agresivos e invaden el cerebro subyacente.





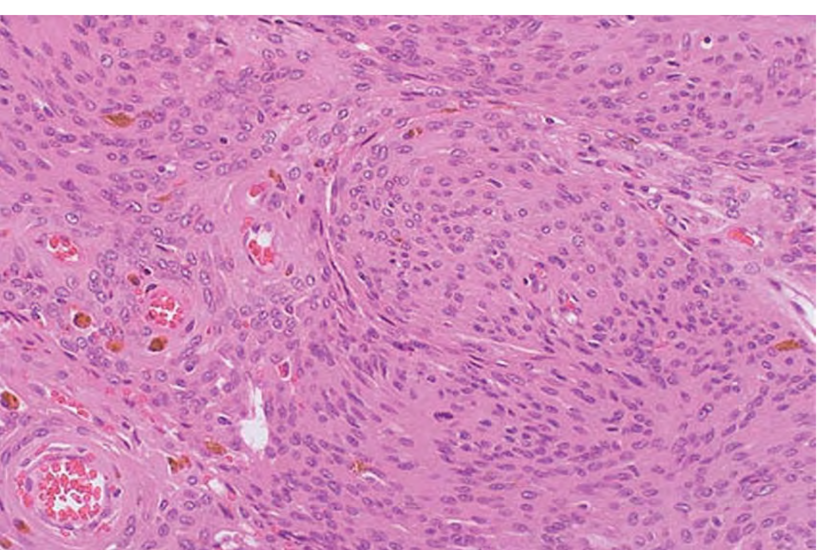


FIGURA 19-135 Meningioma, vista microscópica

Los meningiomas tienen muchos patrones microscópicos diferentes. Aquí las células se disponen en un patrón compacto y arremolinado, con núcleos ovales que contienen cromatina dispersa que les confiere un aspecto vesicular y abierto. Los meningiomas también pueden tener cuerpos de psamoma o elementos fibroblásticos. Algunos meningiomas, en particular cuando son múltiples, se asocian a la neurofibromatosis tipo 2 y los meningiomas esporádicos a menudo presentan una mutación del gen *NF2* del cromosoma 22q. Los meningiomas atípicos tienen un índice mitótico elevado, aumento de la celularidad e incremento de la proporción núcleo-citoplasma; se asocian a invasión local y riesgo aumentado de recidiva tras la resección. Los meningiomas son raros en los niños. La proporción mujer-hombre es de 3:2.

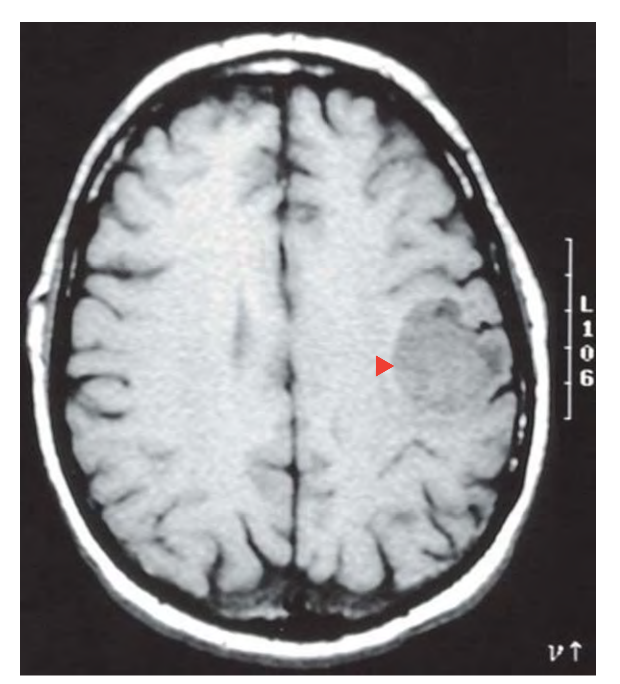


FIGURA 19-136 Metástasis, resonancia magnética

En esta RM axial en T1 se observa una masa cerebral solitaria y periférica (▶), con mínimo edema adyacente, que está localizada en el córtex cerca de la unión de las sustancias gris y blanca. Esta lesión de un hombre de mediana edad resultó ser una metástasis de un carcinoma pulmonar, que es el tumor primario que con más frecuencia da metástasis cerebrales. El 80% de las metástasis cerebrales proceden de tumores primarios localizados en el pulmón, la mama, la piel (melanoma), el riñón o el aparato digestivo. En algunos casos se observan patrones más específicos, como la carcinomatosis meníngea. A veces las metástasis se manifiestan clínicamente antes de que se descubra el tumor primario.

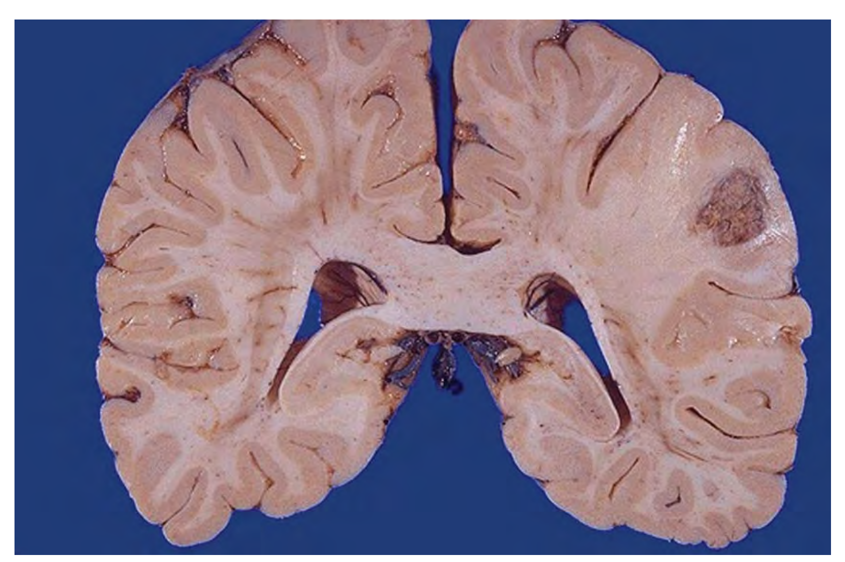


FIGURA 19-137 Metástasis, vista macroscópica

En este corte coronal del cerebro hay una masa marrón-rojiza en la unión entre las sustancias gris y blanca. La lesión resultó ser una metástasis de un carcinoma de células renales. Una masa cerebral solitaria en un adulto puede ser primaria o metastásica. Las metástasis suelen estar mejor delimitadas que los gliomas primarios. Para distinguirlos puede necesitarse una biopsia.



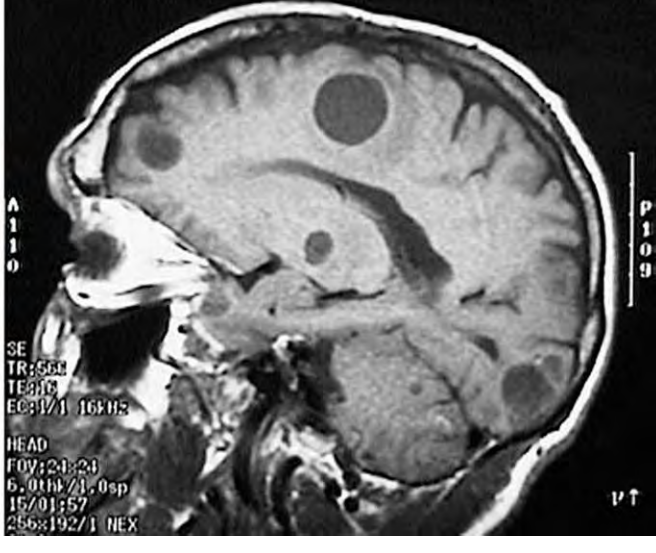


FIGURA 19-138 Metástasis, vista macroscópica y resonancia magnética

Las masas tumorales múltiples, como las que se muestran aquí, hacen pensar en las metástasis más que en las neoplasias primarias. En la ilustración izquierda se ven metástasis de pigmentación oscura procedentes de un melanoma maligno. En la ilustración derecha se ve la correspondiente RM sagital con múltiples masas cerebrales.

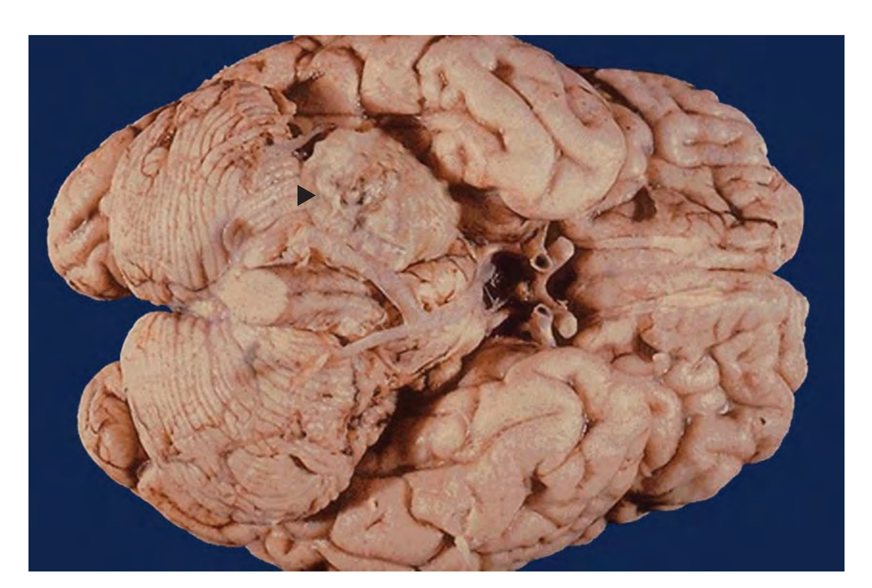


FIGURA 19-139 Schwannoma, vista macroscópica

En esta imagen de la base del cerebro se aprecia una masa (▶) que se origina de la rama vestibular del octavo par craneal en el ángulo pontocerebeloso derecho. Este tumor recibe el nombre de *schwannoma* (también se conoce como neurinoma del acústico). Los pacientes a menudo presentan pérdida de audición o acúfenos. Otras localizaciones de esta neoplasia son las ramas del nervio trigémino y las raíces dorsales. Estos tumores son benignos y pueden extirparse. Los schwannomas extradurales suelen nacer de grandes troncos nerviosos periféricos. Algunos casos se asocian a la neurofibromatosis tipo 2.

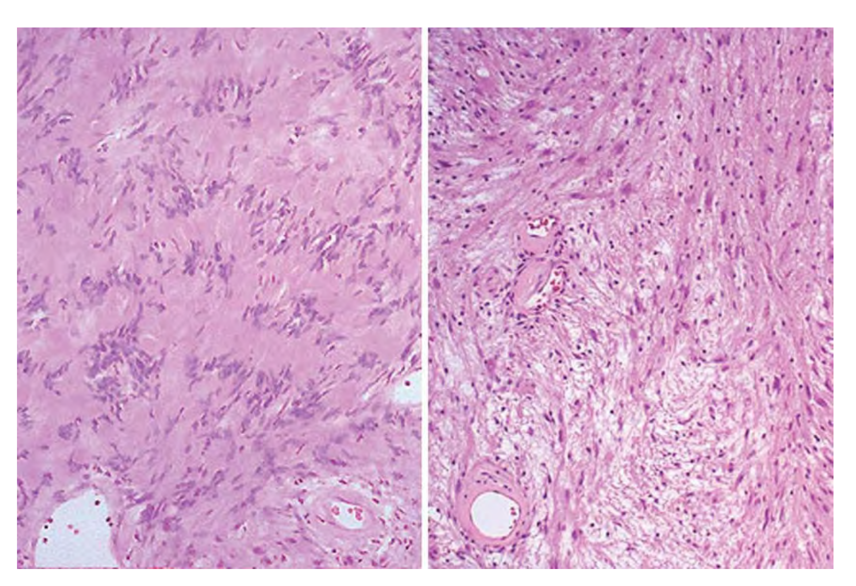


FIGURA 19-140 Schwannoma, vista microscópica

Aquí se muestran los aspectos microscópicos clásicos de los schwannomas benignos. Obsérvese, en la ilustración izquierda, las áreas «Antoni A», que son más celulares y tienen empalizadas de núcleos alrededor de áreas de color rosado (cuerpos de Verocay). En la ilustración derecha hay áreas «Antoni B», con una estroma más laxa, células menos numerosas y cambios mixoides. De forma característica, los casos esporádicos de esta neoplasia presentan mutaciones del gen *NF2*. La tinción inmunohistoquímica para S100 suele ser positiva en estas células.



FIGURA 19-141 Neurofibromatosis, vista macroscópica

Aquí se ven múltiples nódulos en la piel del antebrazo y la mano de un paciente con neurofibromatosis tipo I (NF1). Hay pérdida de función del gen supresor tumoral *NF1* y su producto, la proteína neurofibromina, que en condiciones normales activa a la guanosina trifosfatasa. La tinción amarillo-naranja de la piel es una solución de yoduro de povidona (Betadine) aplicada en la intervención quirúrgica (ésta es una pieza de amputación), ya que había un neurofibrosarcoma en las partes blandas profundas de la muñeca. La presencia en la piel de máculas de color marrón pálido, conocidas como manchas de café con leche, en particular cuando hay seis o más con un tamaño superior a 1,5 cm, es muy indicativa de NF1.

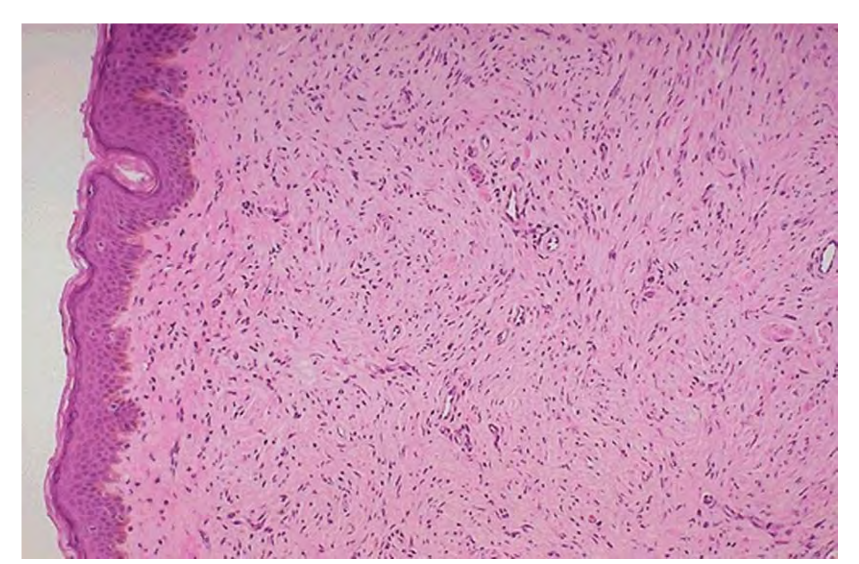


FIGURA 19-142 Neurofibroma, vista microscópica

La piel que recubre al neurofibroma puede estar algo hiperpigmentada, pero la auténtica lesión está en la dermis. El tipo más común de neurofibroma consta de haces de células fusiformes con pequeños núcleos oscuros y alargados y abundante colágeno rosado interpuesto. Esta lesión es benigna y puede presentarse de forma esporádica o asociada a la NF1. Los pacientes con NF1 pueden desarrollar el tipo plexiforme de neurofibroma en los grandes troncos nerviosos. En la NF1 hay un riesgo aumentado de desarrollar neoplasias malignas, como tumores malignos de la vaina del nervio periférico y gliomas.

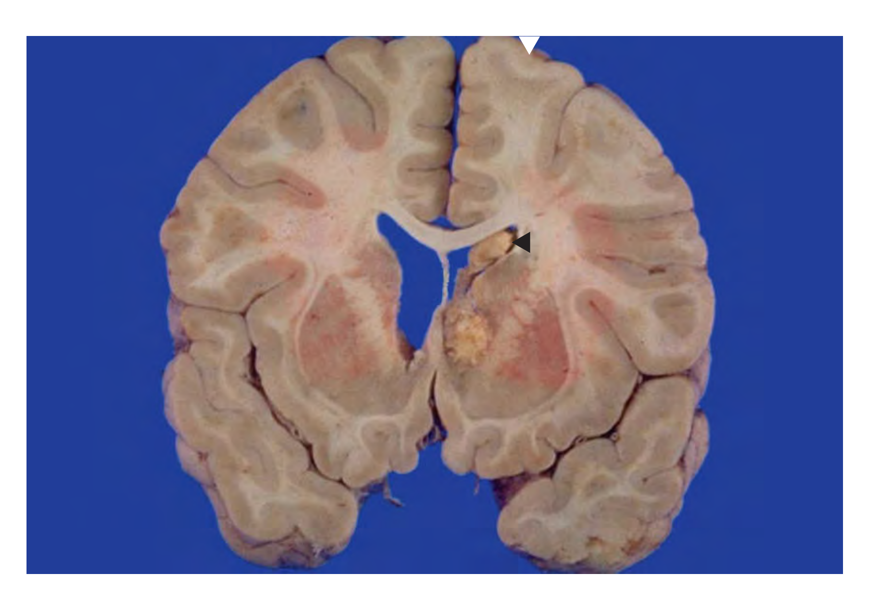


FIGURA 19-143 Esclerosis tuberosa, vista macroscópica

La esclerosis tuberosa (ET), o enfermedad de Bourneville, es un proceso autonómico dominante con una frecuencia estimada de 1 por 10.000. Las neoplasias asociadas a la ET son hamartomas y tumores de bajo grado de órganos muy diversos, como angiofibromas faciales, túberos de la corteza cerebral, nódulos subependimarios, astrocitomas de células gigantes, hamartomas gliales y astrocitomas de la retina, rabdomiomas cardíacos, angiomiolipomas renales y fibromas subungueales. En este corte coronal del cerebro de un paciente con ET se observa un túbero en el córtex superior (▼). Obsérvese el color grisáceo que presenta el área del túbero. También se ven nódulos gliales subependimarios calcificados (◀) en el ventrículo lateral.

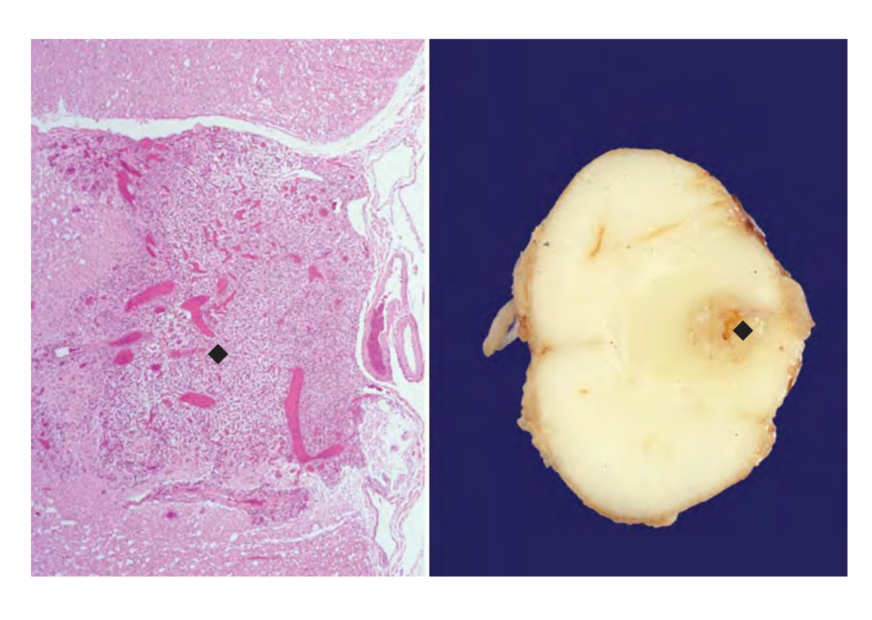


FIGURA 19-144 Hemangioblastoma, vista microscópica y macroscópica

En la ilustración derecha, un corte axial de la médula espinal cervical pone de manifiesto una pequeña masa dorsal (◆) que, como se aprecia en la ilustración izquierda, consta de abundantes capilares con células estromales interpuestas. Los hemangioblastomas pueden ocurrir de forma esporádica (habitualmente en el cerebelo) o como parte del síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), que es un proceso autosómico dominante con una frecuencia de 1 por 40.000. Aproximadamente en el 10% de los hemangioblastomas hay policitemia. El gen *VHL* es un gen supresor tumoral. Las neoplasias que se asocian a la enfermedad de VHL son los hemangioblastomas, feocromocitomas, angiomas retinianos (a menudo con una histología similar a los hemangioblastomas), cistadenomas y carcinomas de células renales.

CAPÍTULO 20



Ojo

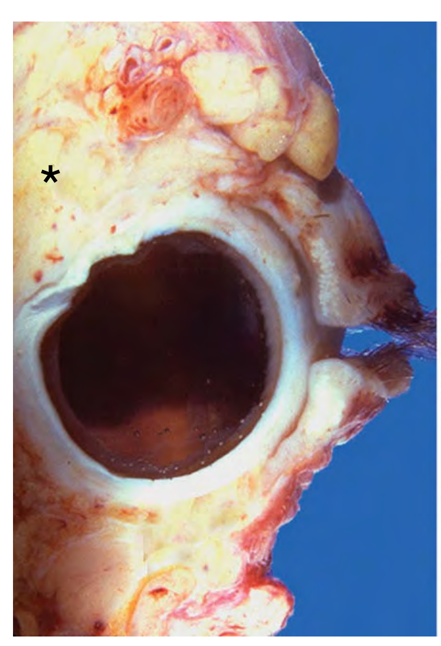



FIGURA 20-1 Ojo normal, vista macroscópica

En la ilustración izquierda se ve un corte sagital de la órbita en el que puede apreciarse la relación entre el globo ocular y los párpados. Obsérvese que la órbita, en la cual se aloja el globo ocular, contiene tejido adiposo (*). En la ilustración derecha se muestra, a mayor aumento, un corte sagital del párpado superior. El revestimiento cutáneo de epitelio escamoso (◀) está situado a la derecha. Por debajo de éste hay tejido conectivo y la porción palpebral del músculo orbicular. A continuación hay una lámina densa de tejido conectivo llamada *tarso* (□), bajo la cual, a la izquierda, se sitúan las glándulas de Meibomio (▶), que segregan líquido que forma la película lagrimal. En el margen inferior del párpado se ven las pestañas (▲).



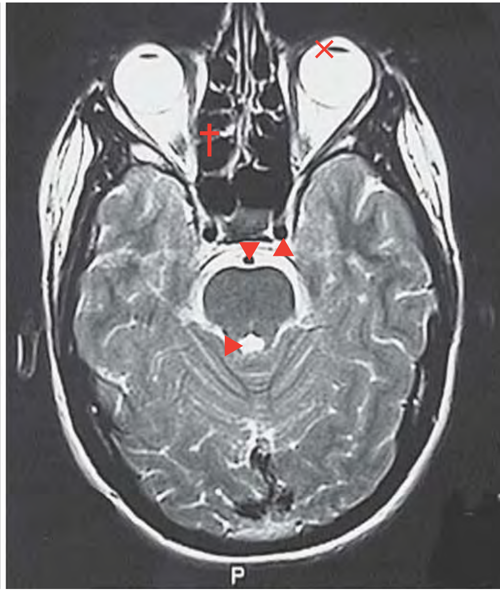


FIGURA 20-2 Ojos y órbitas normales, resonancias magnéticas

Estas RM axiales normales (T1 en la ilustración izquierda, con la atenuación más brillante en la grasa, y T2 en la ilustración derecha, con la atenuación más brillante en el líquido) ponen de manifiesto el lóbulo temporal (■), el lóbulo occipital (□), la arteria basilar (▼), la arteria carótida interna (▲), la base de la protuberancia (◆), el acueducto de Silvio (▶), el vermis cerebeloso (+), el seno etmoidal (†), la hipófisis (◀), el globo ocular (*) y el cristalino (×).

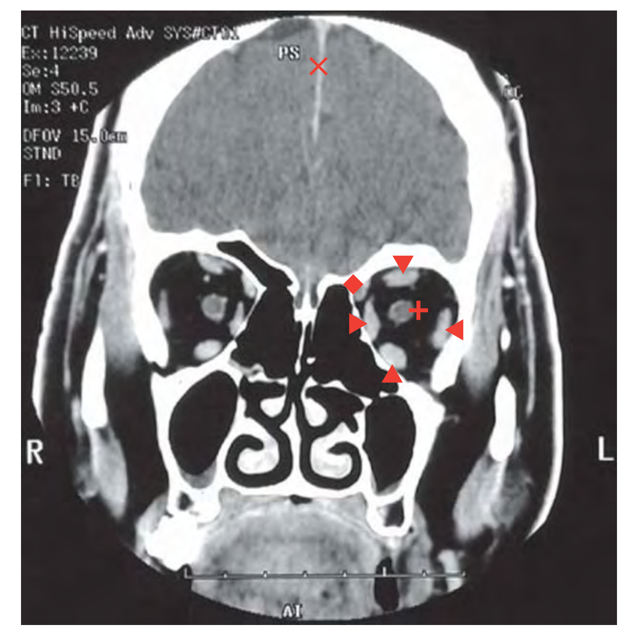


FIGURA 20-3 Ojo normal, tomografía computarizada

En esta TC normal de los senos se observan estructuras de la órbita como son el nervio óptico (+), el músculo recto superior (▼), el músculo oblicuo superior (◆), el músculo recto medial (▶), los músculos recto inferior y oblicuo inferior (▲) y el músculo recto lateral (◀). En el interior de la cavidad craneana se observan los lóbulos frontales derecho e izquierdo, divididos por la hoz del cerebro (×).



FIGURA 20-4 Ciclopía, vista macroscópica

Este recién nacido con trisomía 13 (síndrome de Patau) tiene ciclopía (un único ojo) con probóscide (el tejido que sobresale por encima del ojo). El «ojo» a menudo consta nada más que de una hendidura, sin que haya globo ocular. Otras anomalías oftalmológicas de la trisomía 13, cuando hay globo ocular, son colobomas, cataratas, persistencia de vítreo primario hiperplásico y displasia de la retina.

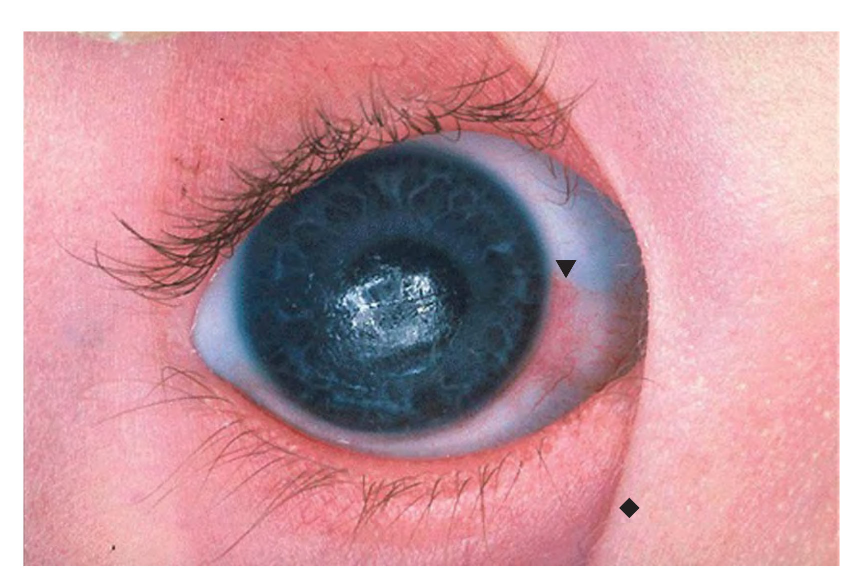


FIGURA 20-5 Trisomía 21, vista macroscópica

Aquí se ve un pliegue epicántico prominente (◆) adyacente al ojo. También hay una mancha de Brushfield (▼). Otros hallazgos oftalmológicos que puede haber en el síndrome de Down (trisomía 21) son hipertelorismo, queratocono y fisuras palpebrales oblicuas.



FIGURA 20-6 Arco senil, vista macroscópica

El anillo blanco delgado (▲) que hay en la periferia de la córnea se denomina *arco senil,* o *arcus lipoides*. Se trata de un hallazgo que se presenta en algunos individuos en relación con la edad y que no tiene significado patológico. Se debe al depósito aumentado de lípidos en la periferia de la córnea y, por tanto, puede asociarse a la hiperlipidemia.

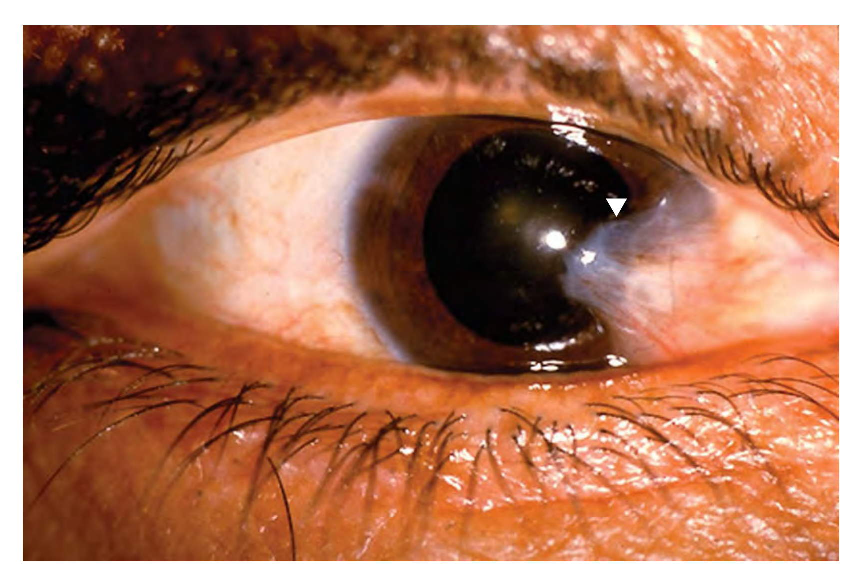


FIGURA 20-7 Pterigión, vista macroscópica

El pterigión se compone de tejido conectivo fibrovascular (▼) que se coloca sobre la córnea y que, por tanto, puede interferir con la visión, pero que no causa ceguera, ya que el proceso no cruza la línea media. En cambio, la pinguécula afecta sólo a la conjuntiva. Esta lesión, de aspecto sobreelevado y amarillo-blanquecino, se asocia al envejecimiento y se piensa que es secundaria a la exposición solar prolongada, con elastosis solar acompañante. La inflamación inducida en la pinguécula por un cuerpo extraño ocular puede dar lugar a un granuloma actínico.

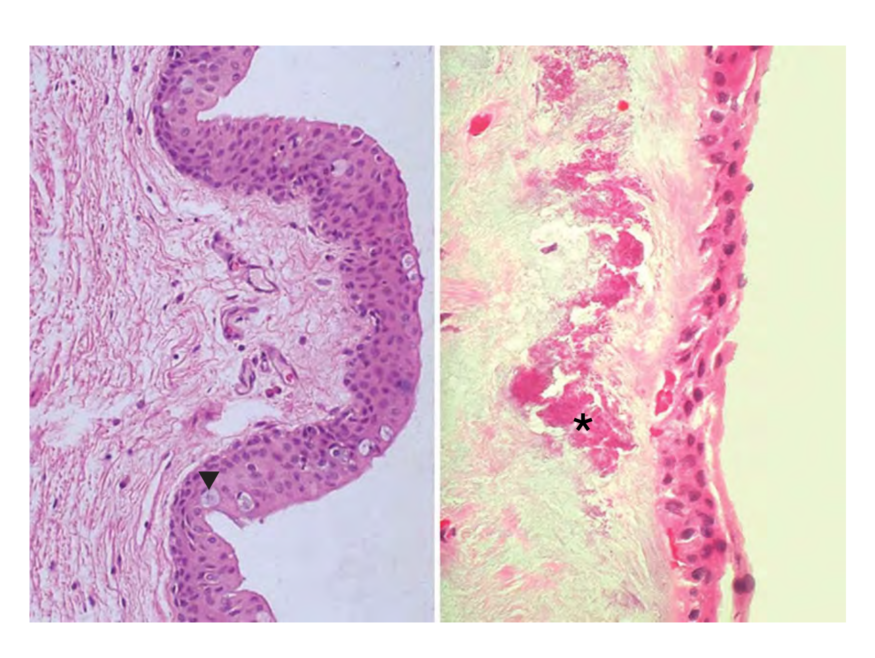


FIGURA 20-8 Conjuntiva y pterigión, vista microscópica

En la ilustración izquierda se muestra el aspecto del epitelio conjuntival normal. La conjuntiva forma la membrana mucosa del párpado y se prolonga en sentido posterior al tarso y alrededor del fórnix para formar la conjuntiva bulbar, que se extiende a la córnea. Obsérvense las células caliciformes (▼) dispersas por el epitelio estratificado. A la derecha hay un pterigión. Bajo el epitelio conjuntival adelgazado hay un área de elastosis (*), con degeneración basófila del colágeno de la sustancia propia.

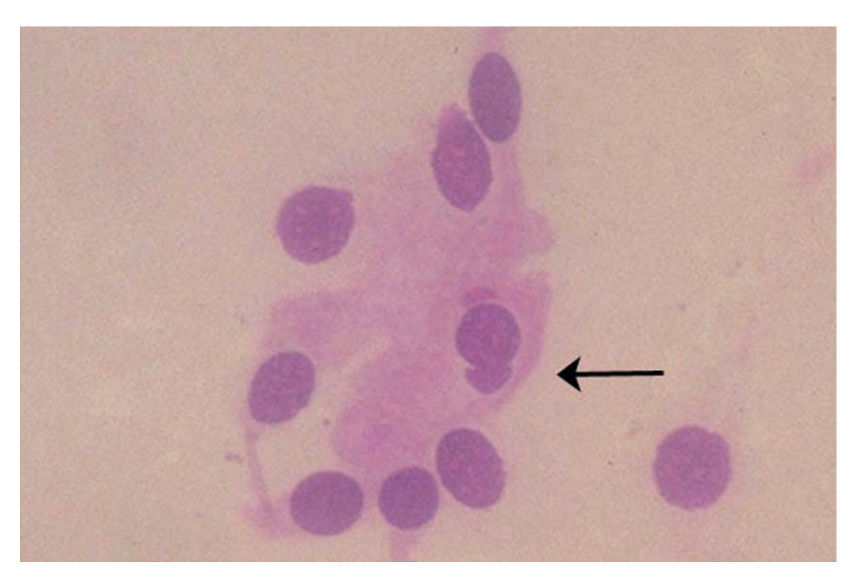


FIGURA 20-9 Tracoma, vista microscópica

Esta tinción de Giemsa de un frotis del ojo pone de manifiesto un cuerpo elemental intracitoplasmático de *Chlamydia trachomatis*. Este hallazgo es característico del tracoma, infección crónica progresiva del tarso superior que produce cicatrización de la conjuntiva y la córnea por la inversión del párpado superior. Esta inversión hace que las pestañas quedan apuntando hacia dentro (triquiasis), proceso que a la larga puede producir ceguera parcial o total. En cambio, la infección por clamidias, adquirida al pasar por el canal del parto, puede producir una conjuntivitis purulenta conocida como *blenorrea de inclusión*. En los niños y los adultos, la conjuntivitis de inclusión es secundaria a la infección limitada de la conjuntiva por *C. trachomatis*.

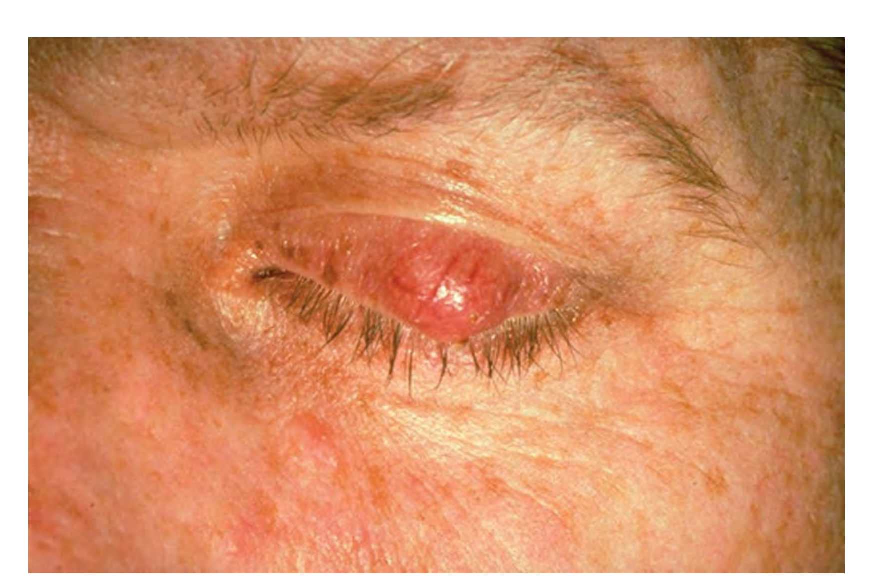


FIGURA 20-10 Chalazión, vista macroscópica

Esta inflamación localizada afecta al párpado superior. El chalazión se forma cuando el taponamiento de un conducto de las glándulas de Meibomio produce una inflamación lipogranulomatosa crónica. Es un proceso irritante pero benigno. El chalazión recidivante debe someterse a biopsia para descartar la posibilidad de un carcinoma sebáceo.

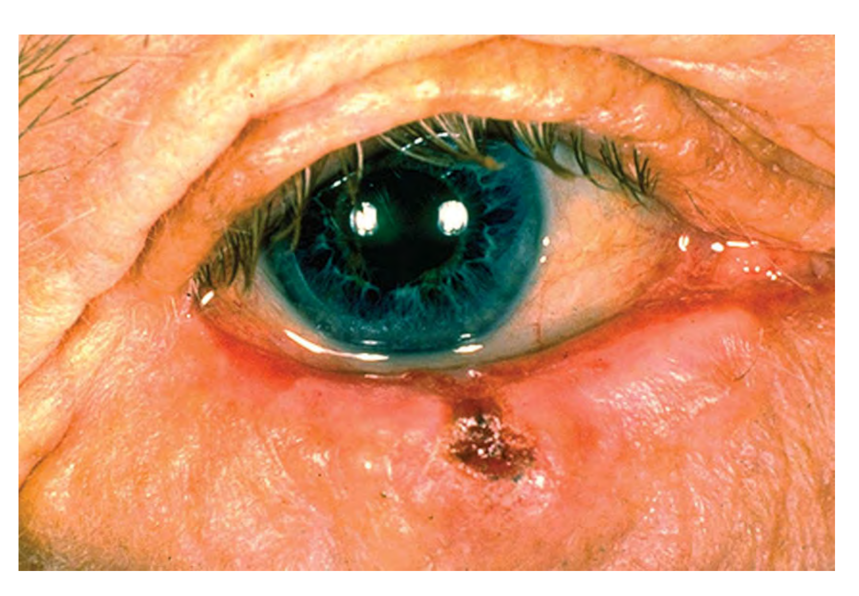


FIGURA 20-11 Carcinoma basocelular, vista macroscópica

En el borde del párpado inferior hay un pequeño nódulo con una ulceración central. Ésta es la neoplasia maligna más frecuente del párpado y surge en el contexto del daño solar producido por la exposición a la luz ultravioleta. El nódulo tiene una ulceración central redondeada y márgenes rosados sobreelevados. El carcinoma basocelular es de crecimiento lento, pero en esta localización es difícil de extirpar, porque se necesitan márgenes quirúrgicos adecuados para evitar la recidiva y hay que preservar la funcionalidad del párpado.

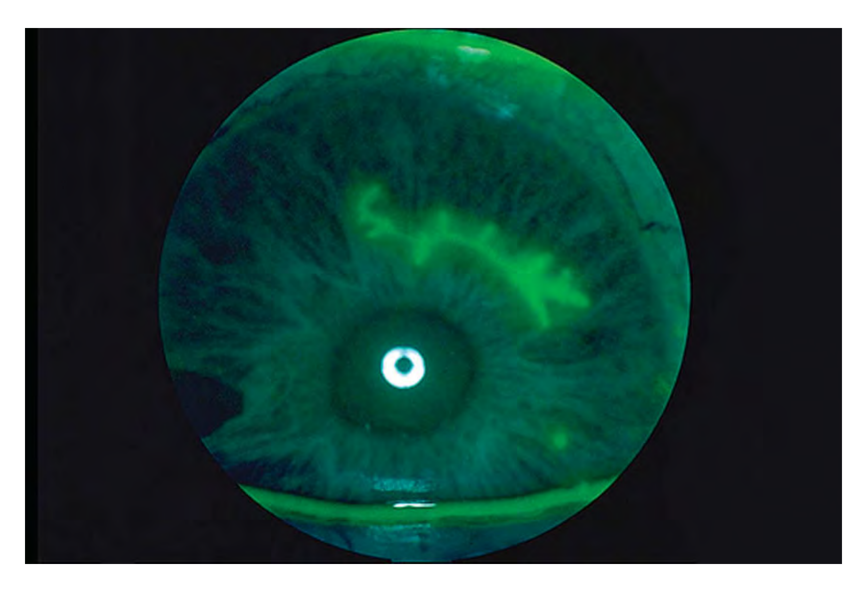


FIGURA 20-12 Queratitis herpética, vista macroscópica

Tras colocar fluoresceína en la superficie ocular, éste es el aspecto de la córnea examinada con la lámpara de hendidura bajo luz fluorescente. El colorante se ha acumulado en los márgenes conjuntivales superior e inferior. La lesión es una úlcera dendrítica del epitelio corneal, que se produce por la coalescencia de úlceras puntiformes más pequeñas. Esta úlcera dendrítica es característica de la infección por el virus del herpes simple. La queratitis herpética es una infección grave, porque puede ser recidivante y penetrar la córnea hasta alcanzar la estroma.



FIGURA 20-13 Catarata, vista macroscópica

La opacificación (*) del cristalino se produce por una serie de acontecimientos que comienzan en la corteza del mismo, con rarefacción y luego licuación de las células corticales. Esto produce fragmentación de las fibras del cristalino y formación de glóbulos extracelulares. En el núcleo del cristalino hay aumento progresivo de la cantidad de proteínas insolubles, lo que produce endurecimiento (esclerosis) y una coloración marronácea. Las cataratas son más corrientes en los ancianos y en los pacientes con diabetes mellitus. Las cataratas pueden extirparse y reemplazarse con un implante de cristalino.

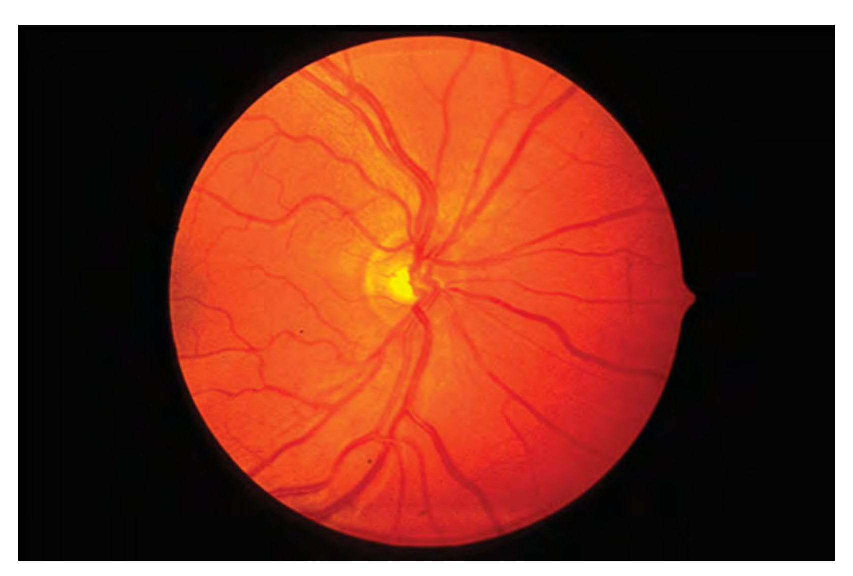


FIGURA 20-14 Retina normal, oftalmoscopia

Aquí se aprecia el aspecto oftalmoscópico normal de la retina. Obsérvense las arterias (rojo más brillante) que emanan del disco óptico central. Las venas retinianas, de mayor calibre y más oscuras, retornan al disco óptico. Estos vasos tienen una distribución homogénea. Obsérvese que los márgenes del disco óptico son nítidos y claros. El vítreo normal de la cámara posterior es avascular. Con el envejecimiento, la licuación y el colapso del vítreo pueden producir «moscas volantes» en el campo de visión.

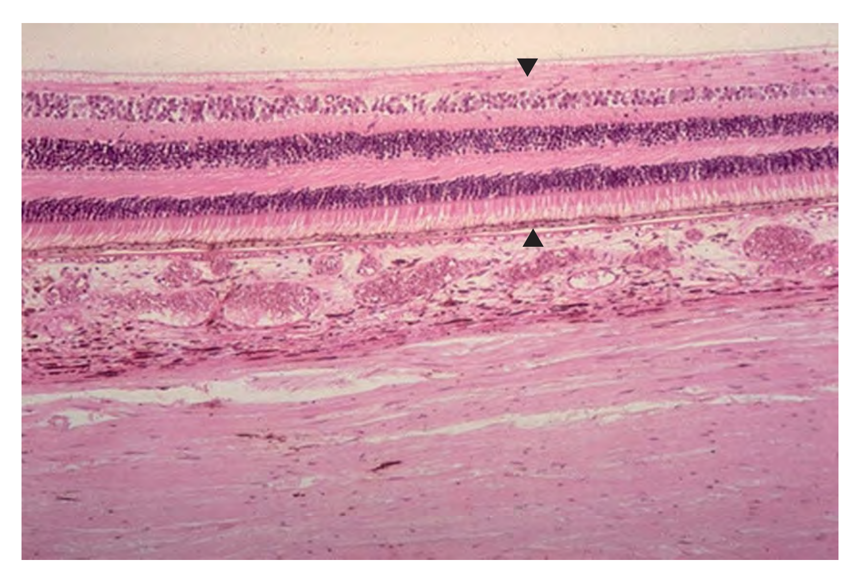


FIGURA 20-15 Retina normal, vista microscópica

El examen histológico de la retina normal pone de manifiesto múltiples capas. La capa más inferior, inmediatamente por encima del epitelio pigmentado de la retina (EPR) (▲) y del tejido conectivo de soporte, es la capa de los conos y bastones (fotorreceptores). Por encima de ésta se sitúan las láminas plexiformes y nucleares externas e internas. Las fibras nerviosas (▲) están en la parte superior y se juntan para penetrar en el nervio óptico en el disco óptico. El EPR ayuda al mantenimiento de los fotorreceptores y en las formas heredadas de retinitis pigmentaria puede haber alteraciones de esta interfase.

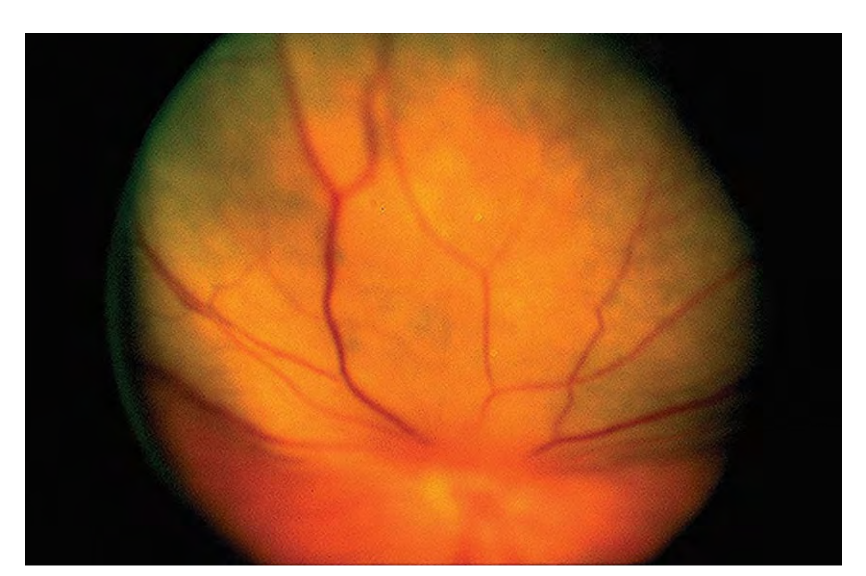


FIGURA 20-16 Melanoma ocular, oftalmoscopia

Esta imagen oftalmoscópica de un melanoma intraocular que produce un cambio de color y abultamiento bajo la retina guarda una ligera semejanza con Io, la luna de Júpiter. El melanoma ocular se suele originar en la capa coroidea pigmentada. El melanoma es la neoplasia intraocular más frecuente en los adultos.

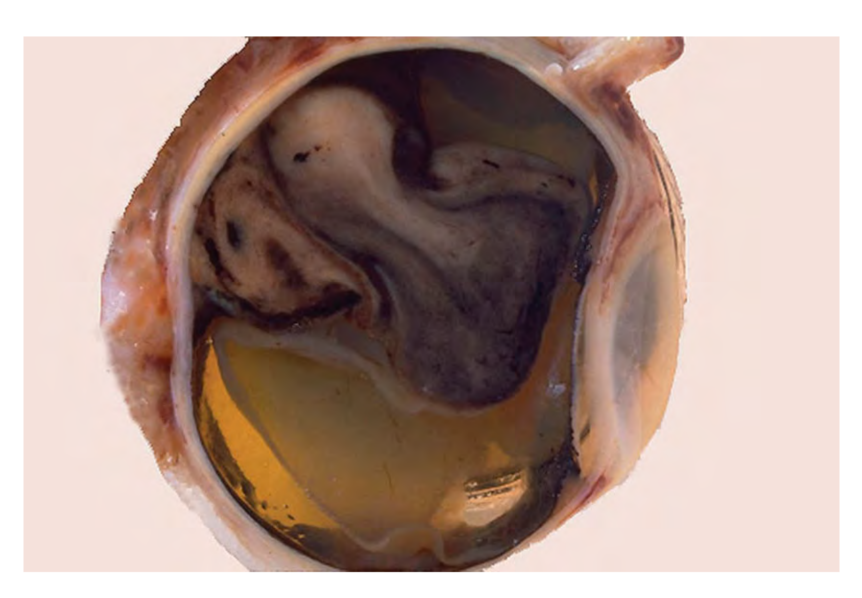


FIGURA 20-17 Melanoma ocular, vista macroscópica

En este corte transversal de un ojo enucleado se aprecia una masa de pigmentación oscura que se extiende al vítreo. Se trata de un melanoma de la coroides. La mayoría de los melanomas no cutáneos se localizan en el ojo. A veces el melanoma atraviesa la esclerótica e invade las partes blandas de la órbita. La expansión del melanoma puede provocar el desprendimiento de la retina, con pérdida brusca de la visión.

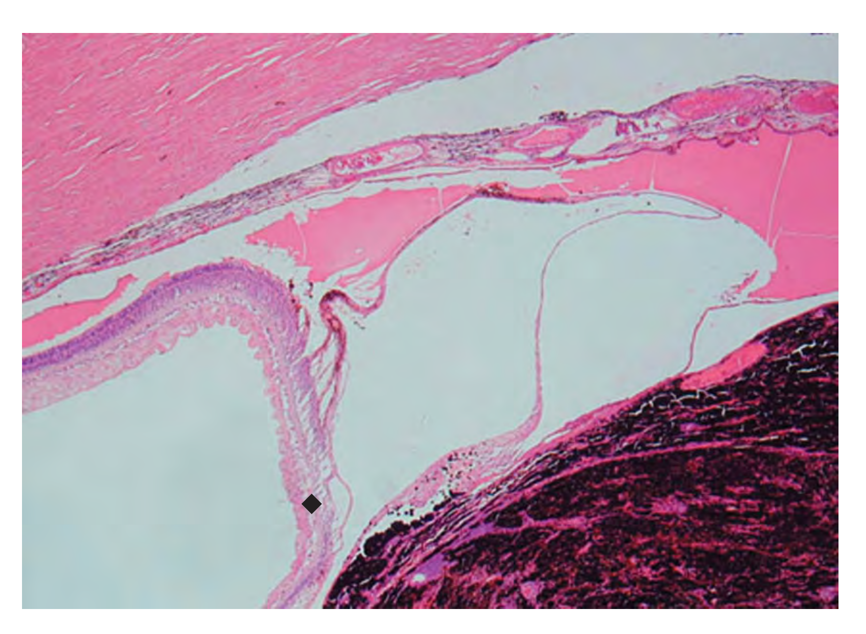


FIGURA 20-18 Melanoma ocular, vista microscópica

En la zona inferior derecha, bajo la retina desprendida (◆), se ve un melanoma coroideo. En el ojo, a diferencia de la piel, es la extensión lateral del tumor, y no la profundidad, el principal factor en la determinación del pronóstico. Puesto que no hay canales linfáticos intraoculares, la diseminación de la neoplasia desde el ojo tiene lugar inicialmente a través de los canales vasculares de la esclerótica, con la producción de metástasis hematógenas. El hígado es la localización más frecuente de las metástasis a distancia.



FIGURA 20-19 Retinopatía diabética, oftalmoscopia

Obsérvense los extensos exudados «duros» (▲), característicos de la «retinopatía de fondo» de la diabetes mellitus. La microangiopatía de la diabetes mellitus se asocia a edema y exudados retinianos que son microinfartos «blandos» o exudados céreos amarillentos «duros», que son depósitos de proteínas y lípidos plasmáticos. Estos exudados duros son más característicos de los pacientes de más edad con diabetes mellitus tipo II. Otros hallazgos de la retinopatía de fondo son los microaneurismas capilares, las hemorragias puntiformes, las hemorragias en llamarada y los exudados algodonosos (exudados blandos).



FIGURA 20-20 Retinopatía diabética, oftalmoscopia

Aquí se muestra la neovascularización asociada a la retinopatía diabética «proliferativa». Obsérvese la proliferación (◀) de pequeños vasos en la proximidad del disco óptico. Estos nuevos vasos delicados crecen hacia el humor vítreo. Tienen tendencia a sangrar, produciendo hemorragias en el vítreo que oscurecen la visión. En una fase posterior se produce la proliferación de tejido fibrovascular y glial, y cuando se contrae este tejido anormal hay riesgo de desprendimiento de retina. La afectación de la mácula por este proceso disminuye significativamente la visión. La retinopatía diabética proliferativa puede aparecer después de más de 10 años de hiperglucemia mal o no controlada.



FIGURA 20-21 Retinopatía hipertensiva, oftalmoscopia

Aquí se observa una estenosis arteriolar de la retina (▲). También hay exudados algodonosos (▼), que corresponden a microinfartos de la capa de fibras nerviosas. Otros hallazgos asociados a la hipertensión son las hemorragias en llamarada en la capa de fibras nerviosas y el papiledema. Hallazgos adicionales son los exudados duros (céreos).



FIGURA 20-22 Retinoblastoma, oftalmoscopia

Éste es un caso de leucocoria, o «pupila blanca» (*), causada por la presencia de una masa: un retinoblastoma. Ésta es la neoplasia intraocular más frecuente en la infancia. Los retinoblastomas se asocian a las mutaciones del gen supresor tumoral *Rb* y son el ejemplo clásico de las neoplasias cuyas alteraciones genéticas son consecuencia de un doble impacto *(two hits)*. Si el paciente hereda un alelo mutado (el gen *Rb* del cromosoma 13), sea por una mutación puntiforme o por una deleción del locus q14 del cromosoma 13, entonces el otro alelo se suele perder en la infancia y se desarrolla un retinoblastoma. Estos individuos tienen riesgo de desarrollar retinoblastoma en el otro ojo y también otras neoplasias como el osteosarcoma.

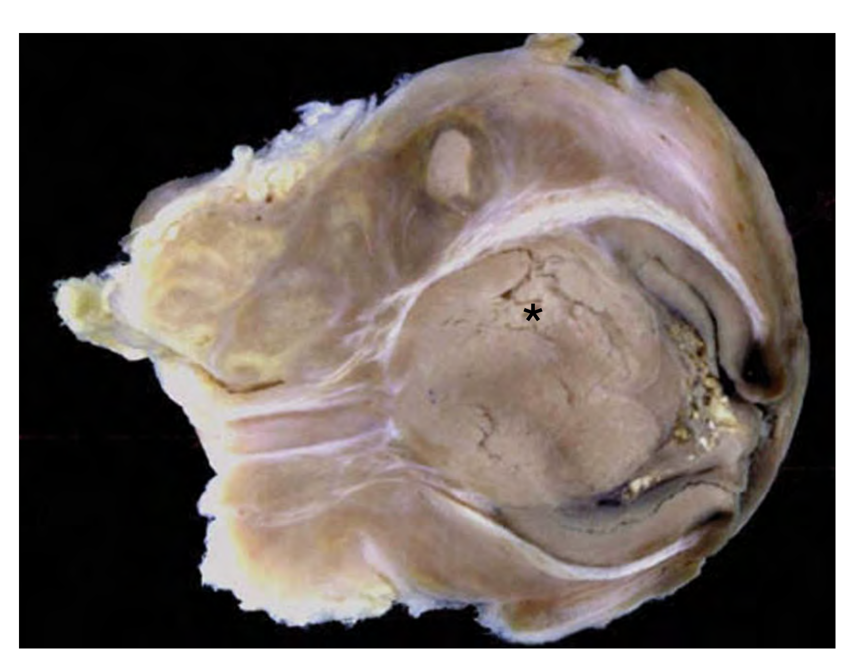


FIGURA 20-23 Retinoblastoma, vista macroscópica

Este corte sagital de un ojo enucleado pone de manifiesto una gran masa blanca (*) que se introduce en el vítreo y ocupa la mayor parte del globo ocular. Este aspecto se conoce como «pupila blanca» (leucocoria) en el examen oftalmoscópico. Los casos esporádicos, no familiares, son responsables del 30 al 40% de los retinoblastomas, y estos pacientes no presentan riesgo de desarrollar retinoblastoma bilateral u otras neoplasias. En los casos familiares, se hereda un gen supresor tumoral *Rb* anormal.

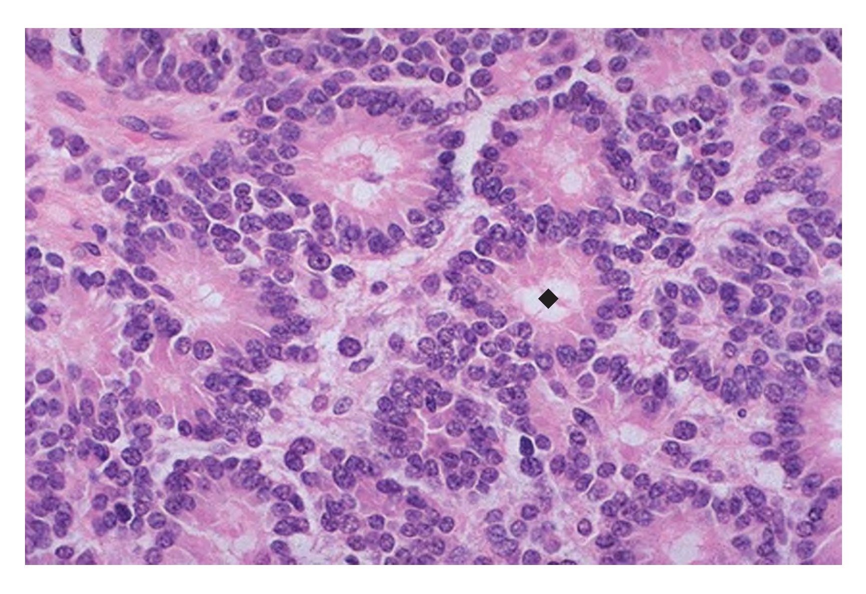


FIGURA 20-24 Retinoblastoma, vista microscópica

El retinoblastoma es uno de los tumores de «células pequeñas azules» de la infancia. El patrón microscópico característico es la disposición circular de las pequeñas células azules en «rosetas» de Flexner-Wintersteiner (◆), como las aquí mostradas. La diseminación de esta neoplasia desde el ojo se suele producir a través del nervio óptico, pero también pueden producirse metástasis hematógenas, con frecuencia a la médula ósea.

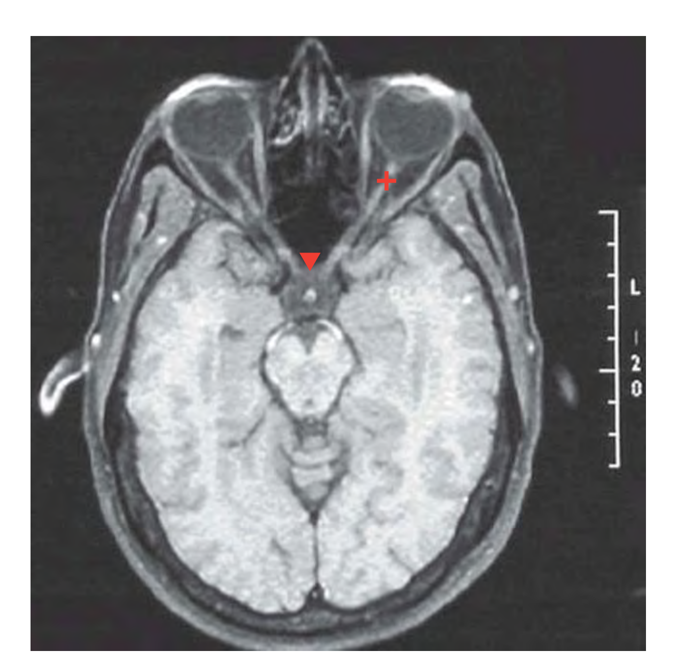


FIGURA 20-25 Nervios ópticos, resonancia magnética

En esta RM axial FLAIR se observa la localización de los nervios ópticos (+), que se prolongan hasta el quiasma óptico (▼). Puesto que el nervio óptico está rodeado de meninges, le afectan los cambios de la presión del líquido cefalorraquídeo.



FIGURA 20-26 Papiledema, oftalmoscopia

Obsérvese que los márgenes (▼) del disco óptico son indistintos, por el borramiento debido al edema y la elevación de la cabeza del nervio óptico. Cualquier proceso que aumente la presión intracraneal (p. ej., edema, hemorragia, masa) puede producir papiledema. La presencia de papiledema hace pensar que la presión del líquido cefalorraquídeo ha excedido los 200 mmH_2O y que no debe hacerse una punción lumbar, ya que en estas circunstancias la extracción de líquido cefalorraquídeo puede provocar una hernia.

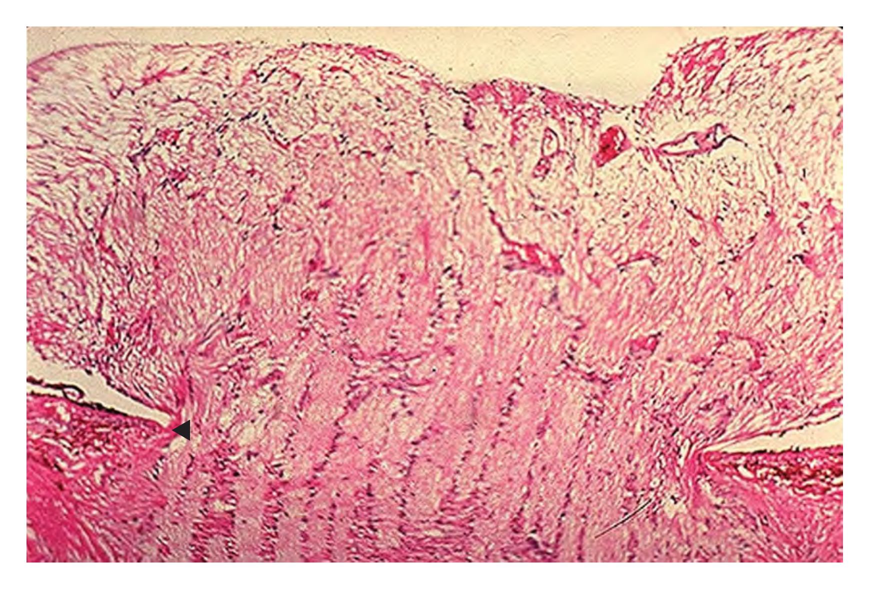


FIGURA 20-27 Papiledema, vista microscópica

En esta sección histológica de la cabeza del nervio óptico se aprecia papiledema. Obsérvese la protuberancia de la cabeza del nervio por encima del nivel (◀) de la retina circundante, con el arqueamiento hacia delante de la lámina cribrosa. La presión intracraneal causante de este efecto debe disminuirse o el paciente puede sufrir una hernia (en localizaciones como las amígdalas cerebelosas, el uncus o el cíngulo).

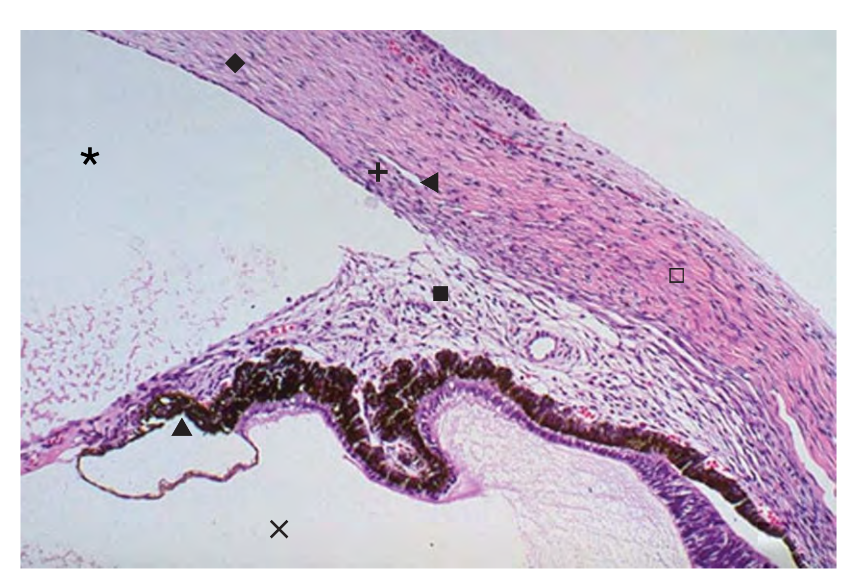


FIGURA 20-28 Ojo normal, vista microscópica

Aquí se muestran, a bajo aumento, estructuras del ojo fetal (lo suficientemente pequeñas para que haya estructuras clave en estrecha proximidad) como la córnea (◆), la cámara anterior (*), la cámara posterior (×), la malla trabecular (+), el canal de Schlemm (◀), el iris (▲), el cuerpo ciliar (■) y la esclerótica (□). En el glaucoma primario de ángulo agudo (cerrado), que suele afectar a ojos pequeños hipermétropes, el ángulo entre el iris y la malla trabecular se halla disminuido, lo que impide la absorción del humor acuoso. La mayoría de los casos de glaucoma son del tipo primario de ángulo abierto, en el cual no se identifica una obstrucción obvia, pero hay un trastorno funcional del mecanismo de absorción del humor acuoso.

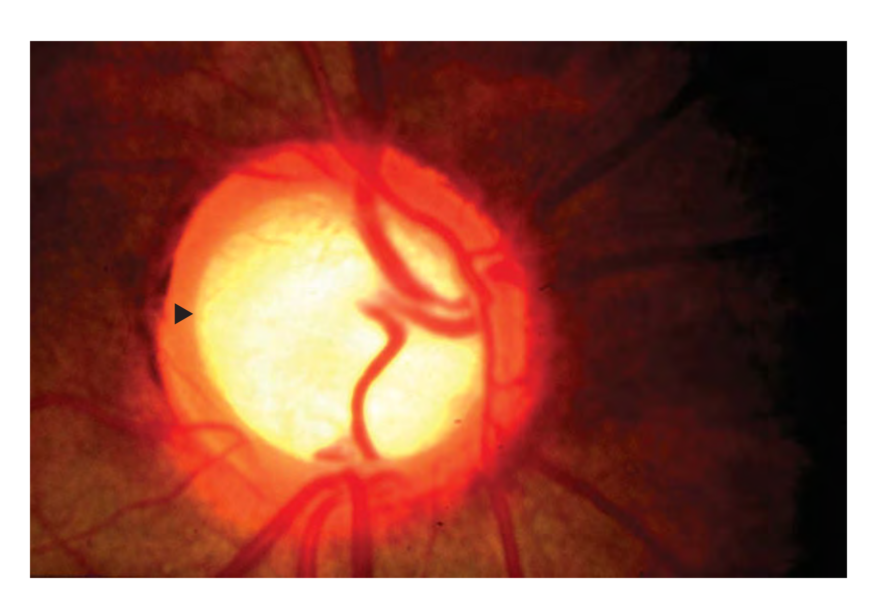


FIGURA 20-29 Glaucoma, oftalmoscopia

Aquí se muestra una pronunciada excavación en forma de copa del disco óptico, indicativa de glaucoma. El glaucoma se produce por aumento de la presión intraocular, con daño a las células ganglionares y a sus axones. A la larga, el aumento de la presión intraocular produce excavación del disco óptico (▶), en cuyo interior parecen «caer» los vasos que aparecen en la imagen.

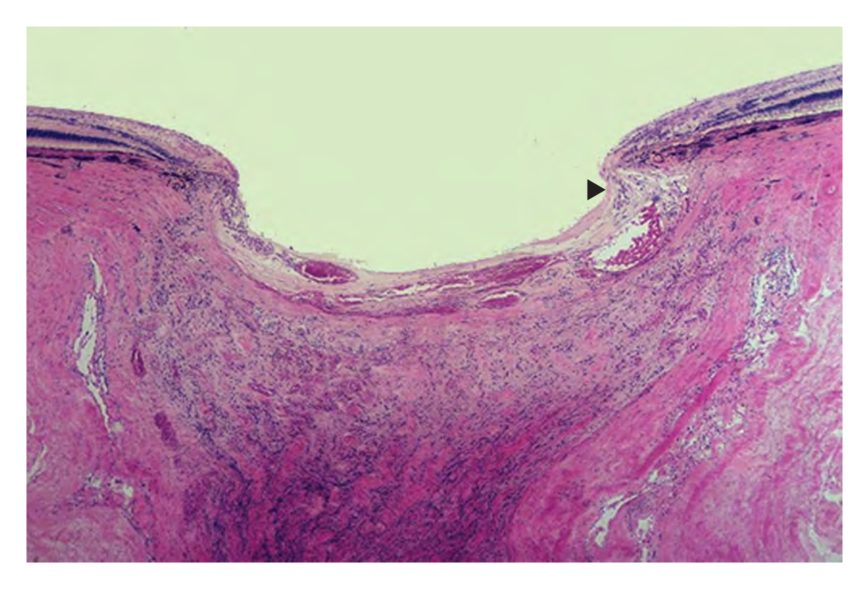


FIGURA 20-30 Glaucoma, vista microscópica

Hay excavación en forma de copa del disco óptico (▶). La atrofia del nervio óptico produce la pérdida progresiva de la visión, independientemente de la causa del aumento de la presión intraocular.

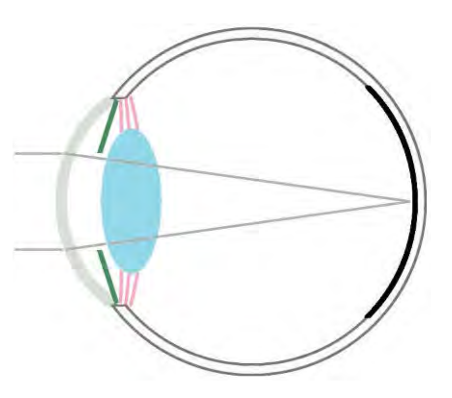


FIGURA 20-31 Visión normal, diagrama

La luz pasa a través de la córnea y es refractada. El iris puede aumentar o disminuir el diámetro de la pupila para determinar la cantidad de luz que penetra en el ojo. La luz también es refractada por el cristalino, cuya forma se ajusta mediante la contracción del músculo liso del cuerpo ciliar, que actúa a través de los ligamentos suspensorios. El humor acuoso de la cámara anterior, así como la cámara posterior, tienen un impacto mínimo en la refracción de la luz. En circunstancias ideales, la luz se enfoca de forma precisa en la retina.

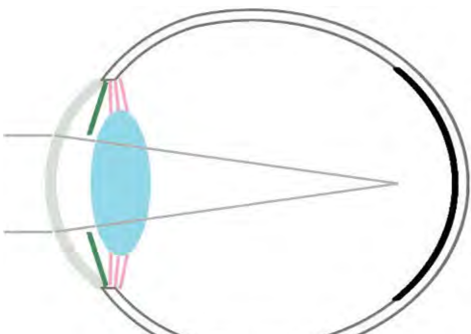


FIGURA 20-32 Miopía, diagrama

Cuando la forma del ojo es demasiado alargada, la luz que penetra en el ojo se enfoca por delante de la retina y la visión es borrosa. El cristalino puede corregir parcialmente esta situación en las distancias cortas, por lo que la miopía se conoce también como «cortedad de vista». Sin embargo, la visión a mayor distancia sigue siendo borrosa. Las gafas o las lentes de contacto ayudan a corregir la miopía. Aproximadamente un cuarto de todos los individuos tienen algún grado de miopía.

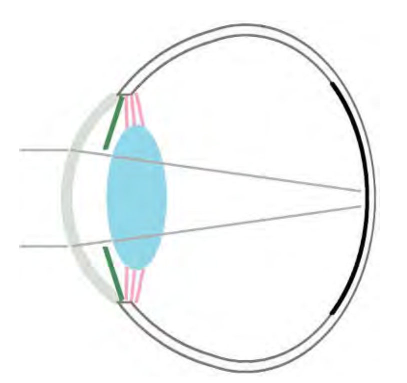


FIGURA 20-33 Hipermetropía, diagrama

Cuando el ojo es poco profundo, la luz que penetra en él se enfoca por detrás de la retina y la visión es borrosa. El cristalino puede ayudar parcialmente a enfocar la luz más adelante, pero una vez que se instaura la presbicia, la visión de lejos será mejor que la visión de cerca. Las gafas o las lentes de contacto ayudan a corregir la hipermetropía.

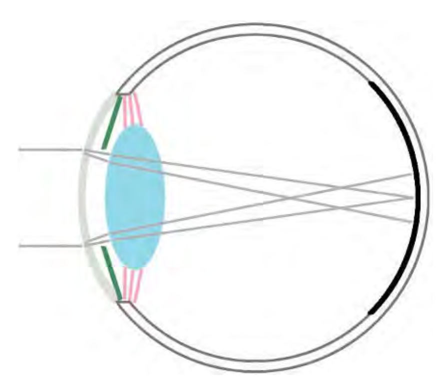


FIGURA 20-34 Astigmatismo, diagrama

Cuando la forma de la curvatura de la córnea es ovoidea, más como una pelota de rugby que como una de baloncesto, entonces la luz que penetra en el ojo se distorsiona y la refracción es irregular. La visión es borrosa para todas las distancias. De forma tradicional, las gafas han sido la única opción para corregir este defecto, pero ahora se pueden corregir algunos casos mediante lentes de contacto. Aproximadamente la mitad de los individuos con miopía sufren también algún grado de astigmatismo.

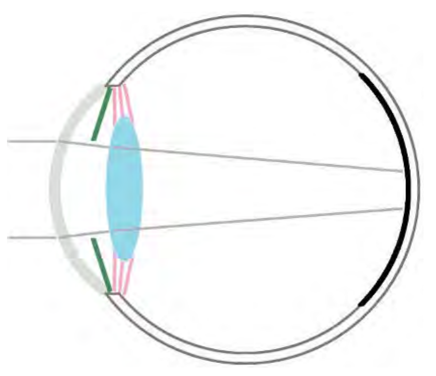
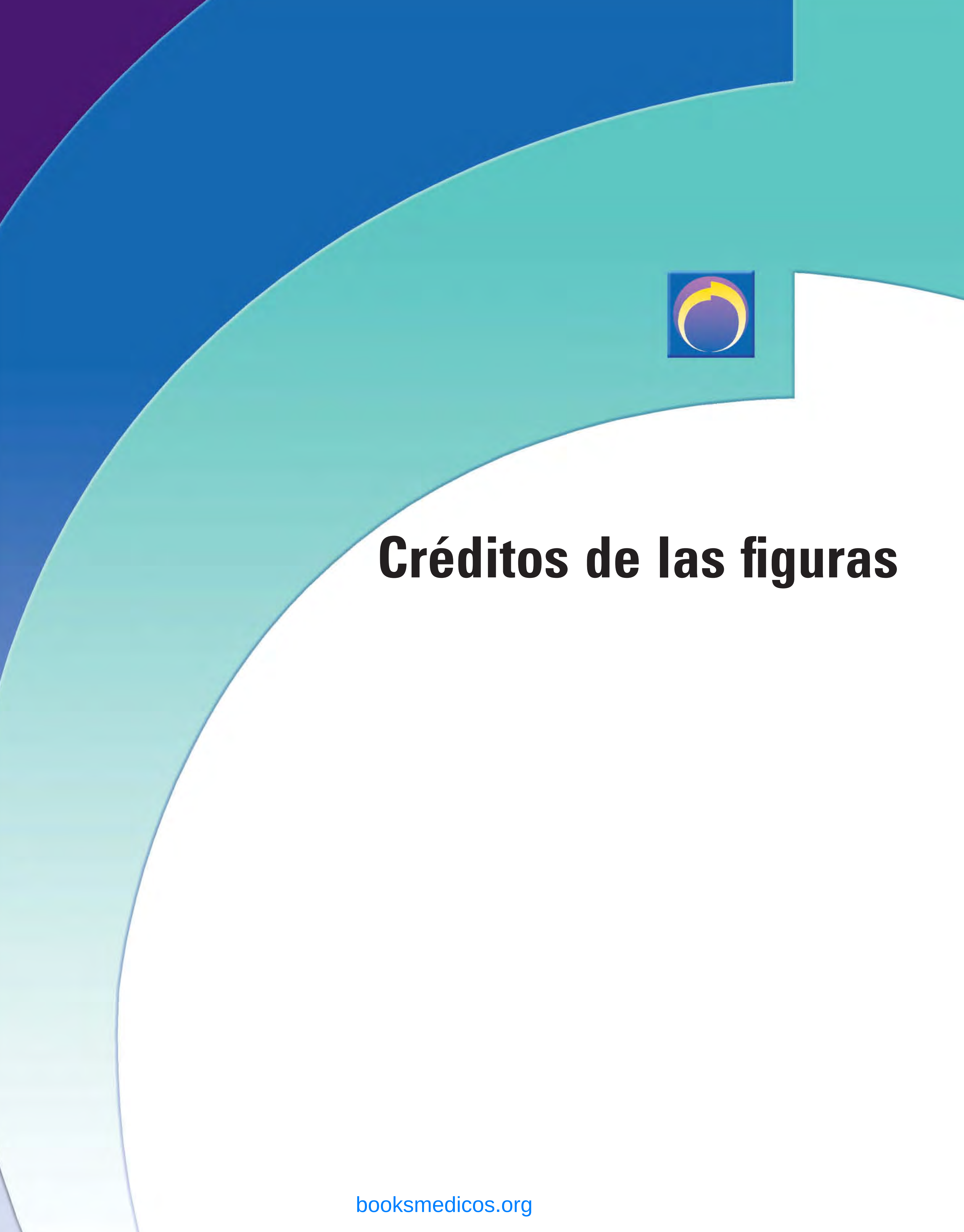


FIGURA 20-35 Presbicia, diagrama

Con la edad, el cristalino pierde la flexibilidad y no puede acomodarse para enfocar, particularmente a distancias cortas. Al alcanzar la quinta década de la vida, prácticamente todos los individuos experimentan algún grado de presbicia. Los objetos deben colocarse a mayor distancia para poder verlos con claridad. Las personas que nunca utilizaron lentes correctoras las necesitarán para ver objetos cercanos (lectura), en tanto que las personas que ya usan lentes correctoras necesitarán lentes bifocales. Los individuos con miopía necesitan lentes correctoras para las distancias cortas al iniciarse la presbicia.



Créditos de las figuras

Capítulo 1



Figura 1-17 Cortesía de la Dra. M. Elizabeth H. Hammond, University of Utah; **Figura 1-20** Cortesía del Departamento de Patología, The University of Hong Kong; **Figura 1-36** Cortesía del Dr. Walter H. Henricks, The Cleveland Clinic Foundation; **Figura 1-51** Cortesía del Departamento de Patología, The University of Hong Kong; **Figura 1-67** Cortesía del Dr. Richard Conran, Uniformed Services University.

Capítulo 2



Figura 2-11 Cortesía de la Dra. Mary Ann Sens, University of North Dakota; **Figuras 2-44, 2-45 y 2-48** Cortesía del Departamento de Patología, The University of Hong Kong.

Capítulo 4



Figuras 4-10 y 4-12 Cortesía de la Dra. Sherrie L. Perkins, University of Utah; **Figuras 4-30, 4-31 y 4-32** Cortesía del Dr. Carl R. Kjeldsberg, University of Utah; **Figuras 4-35, 4-36 y 4-49** Cortesía de la Dra. Sherrie L. Perkins, University of Utah; **Figura 4-51** Cortesía del Dr. Carl R. Kjeldsberg, University of Utah; **Figura 4-77** Cortesía del Departamento de Patología, The University of Hong Kong.

Capítulo 5



Figura 5-90 Cortesía de la Dra. Mary Ann Sens, University of North Dakota.

Capítulo 6



Figura 6-9 Cortesía del Departamento de Patología, The University of Hong Kong.

Capítulo 7



Figura 7-11 Cortesía del Departamento de Patología, The University of Hong Kong; **Figuras 7-62 y 7-63** Cortesía del Dr. Richard Conran, Uniformed Services University; **Figura 7-71** Cortesía del Departamento de Patología, The University of Hong Kong.

Capítulo 8



Figuras 8-9 y 8-21 Cortesía de la Dra. Jeannette J. Townsend, University of Utah; **Figura 8-30** Cortesía del Dr. Morton Levitt, Florida State University.

Capítulo 10



Figura 10-6 Cortesía del Dr. Morton Levitt, Florida State University; **Figuras 10-67 y 10-77** Cortesía del Departamento de Patología, The University of Hong Kong; **Figura 10-79** Cortesía de Arthur J. Belanger, Yale University; **Figuras 10-94 y 10-99** Cortesía del Departamento de Patología, The University of Hong Kong; **Figura 10-102** Cortesía del Dr. Richard Conran, Uniformed Services University; **Figura 10-103** Cortesía de Arthur J. Belanger, Yale University.

Capítulo 11



Figura 11-14 Cortesía de la Dra. Mary Ann Sens, University of North Dakota; **Figura 11-16** Cortesía del Dr. Richard Conran, Uniformed Services University; **Figuras 11-20 y 11-22** Cortesía del Dr. David Cohen, Tel Aviv University; **Figura 11-24** Cortesía del Dr. Richard Conran, Uniformed Services University; **Figura 11-25** Cortesía de Arthur J. Belanger, Yale University; **Figura 11-26** Cortesía del Dr. Ilan Hammel, Tel Aviv University.

Capítulo 12



Figura 12-28 Cortesía del Dr. Ofer Ben-Itzhak, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel.

Capítulo 13



Figura 13-8 Cortesía del Dr. David Cohen, Tel Aviv University; **Figura 13-13** Cortesía del Dr. Richard Conran, Uniformed Services University; **Figuras 13-14, 13-27, 13-28 y 13-44** Cortesía del Dr. David Cohen, Tel Aviv University; **Figuras 13-57, 13-61 y 13-62** Cortesía del Dr. Hiroyuki Takahashi, Jikei University School of Medicine; **Figura 13-69** Cortesía del Dr. David Cohen, Tel Aviv University; **Figura 13-86** Cortesía del Dr. Hiroyuki Takahashi, Jikei University School of Medicine; **Figura 13-88** Cortesía del Dr. David Cohen, Tel Aviv University; **Figura 13-91** Cortesía del Departamento de Patología, The University of Hong Kong; **Figuras 13-92, 13-93, 13-99 y 13-100** Cortesía del Dr. Hiroyuki Takahashi, Jikei University School of Medicine; **Figura 13-122** Cortesía del Dr. Morton Levitt, Florida State University.

Capítulo 14



Figura 14-22 Cortesía del Dr. David Cohen, Tel Aviv University.

Capítulo 15



Figura 15-27 Cortesía del Departamento de Patología, The University of Hong Kong; **Figura 15-58** Cortesía de la Dra. Jeannette J. Townsend, University of Utah.

Capítulo 16



Figura 16-22 Cortesía del Dr. Sate Hamza, University of Manitoba; **Figura 16-24** Cortesía del Dr. David Cohen, Tel Aviv University; **Figura 16-26** Cortesía del Dr. Lauren Hughey, University of Alabama-Birmingham; **Figura 16-27** Cortesía del Dr. Sate Hamza, University of Manitoba; **Figura 16-28** Cortesía del Dr. Morton Levitt, Florida State University;

Figura 16-29 Cortesía del Dr. Sate Hamza, University of Manitoba; **Figura 16-30** Cortesía del Dr. Ilan Hammel, Tel Aviv University; **Figura 16-37** Cortesía del Dr. Morton Levitt, Florida State University; **Figuras 16-40 y 16-42** Cortesía de Dr. Ilan Hammel, Tel Aviv University; **Figura 16-43** Cortesía del Dr. Morton Levitt, Florida State University; **Figura 16-46** Cortesía de Arthur J. Belanger, Yale University; **Figuras 16-47 y 16-48** Cortesía del Dr. Sate Hamza, University of Manitoba; **Figura 16-49** Cortesía de la Dra. Amy Theos, University of Alabama-Birmingham; **Figuras 16-50, 16-52, 16-53, 16-55 y 16-57** Cortesía del Dr. Sate Hamza, University of Manitoba; **Figuras 16-58, 16-64 y 16-65** Cortesía del Dr. Morton Levitt, Florida State University; **Figura 16-66** Cortesía del Dr. Sate Hamza, University of Manitoba; **Figuras 16-67 y 16-68** Cortesía de la Dra. M. Elizabeth H. Hammond, University of Utah; **Figuras 16-70, 16-71, 16-72 y 16-73** Cortesía del Dr. Morton Levitt, Florida State University; **Figuras 16-75, 16-76, 16-77 y 16-78** Cortesía del Dr. Sate Hamza, University of Manitoba; **Figura 16-83** Cortesía del Dr. Morton Levitt, Florida State University; **Figuras 16-88 y 16-89** Cortesía del Dr. Sate Hamza, University of Manitoba.

Capítulo 17



Figuras 17-19, 17-26, 17-60 y 17-74 Cortesía del Departamento de Patología, The University of Hong Kong; **Figura 17-89** Cortesía del Dr. David Cohen, Tel Aviv University.

Capítulo 18



Figuras 18-1, 18-2, 18-8, 18-11, 18-13, 18-14, 18-15, 18-24, 18-28 y 18-30 Cortesía de la Dra. Jeannette J. Townsend, University of Utah.

Capítulo 19



Figuras 19-14, 19-31, 19-33, 19-34, 19-35 y 19-36 Cortesía de la Dra. Jeannette J. Townsend, University of Utah; **Figura 19-38** Cortesía del Dr. Todd C. Grey, University of Utah; **Figuras 19-41 19-43, 19-44 y 19-45** Cortesía de la Dra. Jeannette J. Townsend, University of Utah; **Figura 19-46** Cortesía del Dr. Todd C. Grey, University of Utah; **Figuras 19-59, 19-60, 19-69, 19-71, 19-77, 19-78, 19-84, 19-88, 19-89, 19-92, 19-93, 19-94, 19-95, 19-96, 19-97, 19-116, 19-117, 19-118, 19-119, 19-127 y 19-134** Cortesía de la Dra. Jeannette J. Townsend, University of Utah.

Capítulo 20



Figuras 20-1, 20-4, 20-7, 20-8, 20-10 a 20-17, 20-19 a 20-23, 20-26, 20-27, 20-29 y 20-30 Cortesía del Dr. Nick Mamalis, University of Utah.

Índice alfabético

I

Q

R